Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

MÖGLICHKEITEN SELEKTIVER STIMULATION UND BLOCKADE VON BETAREZEPTOREN

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Kurt Müller

aus Lauterbach

Würzburg, den 20.10.1980

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

MÖGLICHKEITEN SELEKTIVER STIMULATION UND BLOCKADE VON BETAREZEPTOREN

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Kurt Müller

aus Lauterbach

Würzburg, den 20.10.1980

Referent: Professor Dr. med. W. Gross

Korreferent: Professor Dr. med H. Franke

Dekan: Professor Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 8.12.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	2
II.	Fragestellung	3
III.	Methodik	
	1. Allgemeines	4
	2. Freie Fettsäuren	5
	3. Lactat	8
	4. Pyruvat	11
	5. Kalium und Natrium	13
	6. Glucose	14
	7. Freies Glycerin	17
IV.	Ergebnisse	
	1. Systolischer Blutdruck	19
	2. Diastolischer Blutdruck	21
	3. Herzfrequenz	21
	4. Freie Fettsäuren	24
	5. Lactat	26
	6. Pyruvat	28
	7. Kalium	30
	8. Natrium	32
	9. Glucose	32
	10. Freies Glycerin	34
V.	Nebenwirkungen	36
VI.	Diskussion	37
VII.	Zusammenfassung	41
VIII.	Tabellen	
IX.	Literaturverzeichnis	

I EINLEITUNG

Eine Fülle beobachteter physiologischer Zusammenhänge führte dazu, daß zunächst DALE (16), später in seiner klassischen Arbeit AHLQUIST (5) ein System von Betarezeptoren postulierten. In der Folge weiterer Untersuchungen stellte man sowohl qualitative als auch quantitative Unterschiede der Wirksamkeit der die Betarezeptoren stimulierenden Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Isoprenalin fest. Aufgrund von Vergleichen der adrenergen Wirksamkeit dieser Substanzen äußerte LANDES 1967 (33) die Vermutung, daß zumindest von zwei Typen Betarezeptoren ($Beta_1$ und $Beta_2$) ausgegangen werden müsse. Während die $Beta_1$-Rezeptoren in stärkerem Maße das Herz, die Lipolyse und den Magen-Darm-Traki beeinflußen, regeln die $Beta_2$-Rezeptoren vorwiegend die glatte Muskulatur der Gefäße und Bronchien (25, 31, 34, 35). CARLSSON (13) kam 1972 zu dem Schluß, daß es nicht nur zwei verschiedene Typen von Betarezeptoren gibt, sondern daß eine organspezifische Verteilung der beiden Rezeptoren existieren müsse. Inwieweit es dabei individuelle Schwankungsbreiten bzw. Unterschiede bei verschiedenen Spezies gibt, ist bislang noch nicht geklärt. Mit der Entdeckung von Betarezeptoren blockierenden Substanzen fanden die früher gemachten Hypothesen und Beobachtungen i hre weitere Bestätigung. Zudem ließen sich dadurch Erkenntnisse in dem Gefüge der Betarezeptoren gewinnen. Waren schon bei den Betarezeptoren stimulierenden Substanzen quantitative und qualitative Unterschiede gefunden worden (20, 23 , 26, 33, 43), so war es bei den Betarezeptorenblockern das erklärte Ziel, Substanzen zu finden die vorwiegend oder ausschließlich auf die $Beta_1$-Rezeptoren wirken. Die erste klinisch verwendete selektive $Beta_1$-inhibierende Substanz war Practolol (DUNLOP und SHANKS 1968) gewesen (17).

Bereits zwei Jahre zuvor war die Substanz H 64/52 gefunden worden, die die Beta-Rezeptoren des Herzens in stärkerem Maße blockierte als die Betarezeptoren der Bronchien und peripheren Gefäße (38). Allerdings wurde die Wirksamkeit als nichtausreichend für den klinischen Gebrauch angesehen. Diese Substanz bildete jedoch die Grundlage für weitere Synthese-Versuche, in deren Verlauf 1970 H 93/26 (Metoprolol) synthetisiert werden konnte (I. ÖSTHOLM, 38). Seit 1972 wurden mit dieser Substanz systematische Untersuchen durchgeführt. Da der therapeutische Wert in erster Linie in der Behandlung der

Hypertonie und der Angina pectoris gesehen wurde, standen bei den Untersuchungen neben pharmakodynamischen, pharmakokinetischen und toxikologischen vor allem hämodynamische Gesichtspunkte im Vordergrund.

II FRAGESTELLUNG

Sinn der Versuche war es, die $beta_1$-selektive Wirksamkeit von Metoprolol und der Verteilung von $Beta_1$- und $Beta_2$-Rezeptoren zu untersuchen. Dabei sollten insbesondere Stoffwechselparameter (freie Fettsäuren, Glucose, Lactat, Pyruvat und freies Glycerin) sowie der Elektrolythaushalt (Natrium und Kalium) Beachtung finden, wohingegen hämodynamische Veränderungen in zweiter Linie berücksichtigt wurden. Zur Quantifizierung der $Beta_1$-Selektivität von Metoprolol wurde die Substanz in ihrer Wirksamkeit mit Propranolol verglichen, das auf $Beta_1$- und $Beta_2$-Rezeptoren in annähernd gleicher Weise wirkt (2, 6, 28, 35). Zur Stimulation wurde Orciprenalin und Terbutalin verwendet, wobei letzterem eine weitgehende $Beta_2$-Selektivität zugeschrieben wird.

III METHODIK

1. Allgemeines

Die Versuche wurden an 20 gesunden Probanden (14 Männer, 6 Frauen) morgens zwischen 7.00 und 9.00 Uhr jeweils an zwei Tagen nach zwölfstündiger Nahrungskarenz durchgeführt. Das Durchschnittsalter der Versuchspersonen betrug 29,3 Jahre, das durchschnittliche Körpergewicht 70,2 kg. Durch eine Voruntersuchung waren Kontraindikationen für die Verwendung von Betarezeptoren stimulierenden bzw. blockierenden Substanzen ausgeschlossen worden.
Das Probandenkollektiv wurde in zwei gleich große Gruppen geteilt. In der ersten Gruppe wurde zur Stimulation Orciprenalin verwendet. Diese 10 Versuchspersonen erhielten an einem Tag neben Orciprenalin das Placebo (physiologische Kochsalzlösung) sowie an einem anderen Tag je fünf von ihnen zur Betablockade Propranolol bzw. Metoprolol.
Analog wurde in der zweiten Gruppe verfahren. Zur Stimulation wurde Terbutalin verwendet, als Placebo ebenfalls physiologische Kochsalzlösung. Am zweiten Versuchstage erhielten je fünf der Probanden Propranolol bzw. Metoprolol. Orciprenalin (0,007 mg/kg Körpergewicht) wurde in 100 ml 4%iger Laevulose intravenös infundiert, während Terbutalin zu Versuchsbeginn (ebenfalls 0,007 mg/kg) subcutan injiziert wurde. Metoprolol (0,2 mg/kg) und Propranolol (0,1 mg/kg) wurden intravenös injiziert. Nach Angaben des Herstellers von Metoprolol waren die verwendeten Dosierungen der Betablocker als aequipotent anzusehen. Metoprolol befand sich zu dieser Zeit noch nicht im Handel und wurde von der Firma Astra Chemicals GmbH 2 Wedel/Holstein in Ampullenform zur Verfügung gestellt.
Die Blutentnahmen erfolgten unmittelbar vor sowie 15 und 30 Minuten nach Versuchsbeginn. Das Blut wurde aus ungestauten Venen der regio cubiti am liegenden Probanden tropfend gewonnen. Herzfrequenz und Blutdruck wurden vor dem Versuch sowie während der 30-minütigen Versuchsdauer in 5-minütigen Abständen gemessen. Während der gesamten Versuchsdauer wurden die Probanden am Monitor überwacht. Soweit nicht einzelne Reaktionsschritte unmittelbar nach der Blutentnahme durchgeführt werden mußten, erfolgten die laborchemischen Bestimmungen nach dem Abschluß der Versuche am gleichen Tage.

2. Photometrische Bestimmung der freien Fettsäuren (FFS) im Serum

Aufgrund von entsprechenden Vorversuchen entschloß ich mich, zur Bestimmung der FFS das ingotest-Verfahren der Fa. Boehringer Ingelheim Nr. 562751 anzuwenden. Da kleinste methodische Fehler bereits erhebliche Schwankungen der Werte hervorrufen können, wurde jede Bestimmung 3 x durchgeführt; im Gegensatz zu den übrigen Untersuchungen, bei denen durchweg Doppelbestimmungen gemacht wurden.

PRINZIP

Durch eine Kupferlösung werden die Fettsäuren in Kupfersalze übergeführt. Diese werden mit Chloroform extrahiert und mit Natriumdiäthyldithiocarbaminat zu einem gelblichen Farbkomplex umgesetzt. Die Farbintensität ist proportional der Fettsäurenkonzentration. Das Extinktionsmaximum liegt bei 430 nm.

Verwendete Reagenzien

1 Kupferlösung	Kupfernitrat	130 nmol/l
	Triäthanolamin	500 nmol/l
	Natriumchlorid	170 nmol/l
2a Lösungsmittel	Butanol-(2), p.a.	
2b Reagenz	Natriumdiäthyl-dithiocarbaminat	0,1 nmol/Kapsel
ST Standard	Palmitinsäure in Chloroform, entsprechend einer Fettsäuren-Konzentration von:	1 nmol/l = 25,6 mg/100 ml

Zusätzlich wird benötigt: Chloroform p.a. Aus dem Lösungsmittel 2a und der Reagenz 2b wird die Gebrauchsreagenz 2 hergestellt. Hierzu wird der Inhalt einer Reagenzkapsel 2b in 20 ml Lösungsmittel 2a geleert und nach

10 Minuten filtriert. Die gebrauchsfertige Lösung bewahrt man bei plus 4° C im Kühlschrank auf.

Durchführung

Das tropfend aus einer ungestauten Cubitalvene gewonnene Blut wird zentrifugiert und das Serum zur Weiterverarbeitung verwendet. Die Bestimmung mußte innerhalb von 6 Stunden nach der Blutentnahme durchgeführt werden. Die Proben werden in der folgenden Weise in Zentrifugengläsern angesetzt:

RL = Reagenzienleerwert
ST = Standard
A = Analyse

	RL	ST	A
	ml	ml	ml
Serum	-	-	0,2
Chloroform	3,0	-	3,0
Kupferlösung 1	1,0	-	1,0

Danach werden die Zentrifugengläser mit chloroformunlöslichen Plastikstopfen verschlossen und 2 Minuten kräftig von Hand geschüttelt. Im Anschluß daran zentrifugiert man die Lösungen 5 Minuten bei 3000 U/min. Dadurch setzte sich zwischen der unteren Chloroformphase und der grünen wässrigen Oberphase eine Schicht von ausgefälltem Eiweiß ab. Mit Hilfe einer Sahli-Pipette, die an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen ist, wird die grau-rüne Oberphase vorsichtig abgesaugt. Die Schicht des ausgefällten Eiweißes schiebt man an die Glaswand und der Chloroformrückstand wie folgt weiterverwendet:

	RL	ST	A
Chloroformrückstand	1,5	-	1,5
Standard ST	-	1,5	-
Gebrauchsreagenz	0,5	0,5	0,5

Die Lösungen werden gut gemischt und 45 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen. Im Eppendorfphotometer mit Wechselautomatik wird dann die Extinktion ST und Extinktion A gegen RL bei Hg 436 nm gemessen. Die freien Fettsäuren konnten dann aus den erhaltenen Werten nach der Formel

$$\text{Ext. A} \times \frac{1}{\text{Ext. ST}} = 3 \text{ nmol freie Fettsäuren/l}$$

berechnet werden.

3. Enzymatische Bestimmung von Lactat im Blut

Das methodische Vorgehen erfolgt in Anlehnung an die Angaben von J. HOHORST (25). Die Extinktionsmessung wurde mit dem Eppendorfphotometer mit Küvetten-Wechselautomatik durchgeführt.
Der Küvettenhalter bleibt durch Wasserdurchströmung automatisch auf 25° C. Die Glasküvette hatte eine Schichtdicke von 1 cm. Die Messungen erfolgten bei Hg 366 nm gegen Luft. Bei jeder Messreihe wurde ein Leerwert bestimmt. Verwendet wurde die Biochemica-Test-Combination L-Lactat - Bestell-Nr. 15972 der Firma Boehringer, Mannheim.

Prinzip:
NAD oxydiert L-Lactat zu Pyruvat in einer enzymatischen Reaktion unter der katalytischen Wirkung von Lactat-Dehydrogenase.

$$\text{L-Lactat} + \text{NAD}^{+} \rightleftharpoons \text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^{+}$$

Während das Gleichgewicht der Reaktion normalerweise weit auf der Seite von L-Lactat und NAD liegt, läßt sich durch alkalisches Milieu, NAD-Überschuß und Abfangen des gebildeten Hydracin das Gleichgewicht völlig auf die Seite von Pyruvat und NADH verschieben. Die während der Reaktion gebildete NADH-Menge ist aequivalent der L-Lactat-Menge. Aufgrund seiner Absorbtion bei Hg 366 nm ist NADH als Meßgröße leicht zu bestimmen.

Verwendete Reagenzien

1. Puffer/Hydrazin (0,5 M Glycinpuffer, pH pH 9,0; 0,4 M Hydrazin):
   Die Lösung der Flasche 1 wird mit 1 ml bidestilliertem Wasser auf 75 ml verdünnt. Die Lösung ist bei 20 - 25° C ein Jahr haltbar.
2. NAD (27 mM NAD):
   Der Inhalt der 2. Flasche wird mit 7 ml bidestilliertem Wasser gelöst. Die Haltbarkeit beträgt bei 4° C 4 Wochen.
3. LDH = 650 U/ml

Die Suspension der Flasche 3 wird unverdünnt verwendet

4. Perchlorsäure, ca. 0,6 N

DURCHFÜHRUNG:

0,5 ml des aus einer ungestauten Vene geflossenen Blutes werden in ein 10 ml Zentrifugenglas pipettiert, mit 1 ml 0,6 N eiskalter Perchlorsäure enteiweißt und 10 Minuten bei 3 000 U/min. zentrifugiert. Danach wird in die Reagenzgläser in dieser Reihenfolge pipettiert.

Lösung 1	2,00 ml	2,00 ml
Überstand nach Enteiweißung	-	0,20 ml
Perchlorsäure (ca. 0,6 N)	0,20 ml	-
Lösung 2	0,20 ml	0,20 ml
Suspension 3	0,02 ml	0,02 ml

Die Lösungen werden gut durchmischt, bei plus 25°C im Wasserbad stehengelassen und danach in eine Küvette gegossen. Zur Bestimmung von ΔE wird die Extinktion der Probe (E_P) und die Extinktion des Leerwertes (E_L) gegen Luft gemessen.

$$\Delta E = E_p - E_L$$

Für die Berechnung der L-Lactat-Konzentration im Blut gilt die allgemeine Formel zur Berechnung von Substrat-Konzentration.

$$C = \frac{MG}{\varepsilon \cdot d \cdot 10} \cdot \frac{V}{v} \cdot F \cdot \Delta E \quad (mg/100\ ml)$$

Das Molekulargewicht (MG) von Lactat beträgt 90,1

Der Extinktionskoeffizient (ε) von NADH beträgt

bei Hg 366 nm 3,3 (cm^2/μ Mol), bei 340 nm 6,22 (cm^2/μ Mol)

und bei Hg 334 nm 6,0 (cm^2/μ Mol).

Die Schichtdicke (d) der Küvette ist 1 (cm).

v ist das Volumen des Überstandes nach der Enteiweißung (0,2 ml), V die Summe der im Pipettierschema angegebenen Volumina (2,42 ml). F ist der Verdünnungsfaktor, der aus der Enteiweißung mit Perchlorsäure erhalten wird. Zu seiner Berechnung ist spezifische Gewicht (1,06) und der Flüssigkeitsgehalt des Blutes (80%) zu berücksichtigen. Bei Einsatz von 0,5 ml Blut und 1,0 ml mit Perchlorsäure ergibt sich der Verdünnungsfaktor

$$F = \frac{(0,5 \;.\; 1,06 \;.\; 0,8) + 1,0}{0,5} = 2,85$$

Daraus folgt für die Lactat-Konzentration (c) im Blut:

$$c = 94,1 \cdot \Delta E_{366\ nm} \quad (mg/100\ ml)$$

4. Enzymatische Bestimmung der Konzentration von Pyruvat im Blut

Auch hier wurde das Blut aus einer ungestauten Cubitalvene tropfend gewonnen. Die Extinktionsmessungen wurden am Photometer Eppendorf mit Registrier- und Küvetten-Durchlaufautomatik bei 366 nm durchgeführt. Der wasserdurchströmte Küvettenhalter wurde konstant auf plus 25° gehalten, die Schichtdicke der Glasküvette betrug 1 cm. Die Messungen erfolgten gegen Luft. Die angewendete Methode lehnte sich an die Angaben von Th. Bücher et. al. (15) an. Verwendet wurden die Reagenzien der Fa. Boehringer, Mannheim Bestell-Nr. 15973.

PRINZIP

Pyruvat wird in der von Lactat-Dehydrogenase katalysierten enzymatischen Reaktion zu L-Lactat reduziert.

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{L-Lactat} + \text{NAD}^+$$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt auf der Seite von L-Lactat und NAD. Die während der Reaktion verbrauchte NADH-Menge ist äquivalent der zu bestimmenden Pyruvat-Menge. Aufgrund seiner Absorption bei 366 nm ist NADH als Meßgröße zu bestimmen.

Verwendete Reagenzien:

1. Puffer (0,7 M Trikaliumphosphat)
Der Inhalt der Flasche 1 wird mit 35 ml bidestilliertem Wasser gelöst und ist bei 20 - 25° C ein Jahr haltbar.

2. NADH (2,5 mM NADH):

Der Inhalt der Flasche 2 wird mit 4 ml bidestilliertem Wasser gelöst, er ist bei plus 4° C 4 Wochen haltbar.

3. LDH $\geq$ 900 U/ml
Die Suspension der Flasche 3 wird unverdünnt verwendet.

4. Perchlorsäure, ca. 1,0 N

DURCHFÜHRUNG:

4,0 ml Blut werden unmittelbar nach der Entnahme mit 4,0 ml eiskalter 1,0 N Perchlorsäure enteiweißt, gut gemischt und 10 Minuten lang bei 3000 U/Min. zentrifugiert. In ein Reagenzglas werden zu 4 ml des so gewonnenen Überstandes 2 ml der Lösung 1 pipettiert. Nach guter Durchmischung wird die Lösung 15 Minuten im Kühlschrank stehengelassen und dann durch einen Faltenfilter filtriert. Das Filtrat wird anschließend auf 25°C gebracht und die auf pH 7 - 8 gepufferte Lösung wie folgt weiterverwendet.

Filtrat	2,00 ml
Lösung 2	0,20 ml

Danach Mischen mit einem Plastikspatel und Messung der Extinktion E_1.
Im Anschluß werden 0,02 ml der Suspension 3 zupipettiert, erneut mit dem Plastikspatel gemischt und der Stillstand der Reaktion abgewartet (ca. 5 Minuten).

Danach mißt man die Extinktion E_2 : $\Delta E = E_1 - E_2$

Die Berechnung der Pyruvat-Konzentration im Blut erfolgt nach der allgemeinen Formel zur Berechnung von Substrat-Konzentration:

$$c = \frac{MG}{\varepsilon \cdot d \cdot 10} \cdot \frac{V}{v} \cdot F \cdot \Delta E \text{ (mg/100 ml)}$$

entsprechend

$$c = \frac{1000}{\varepsilon \cdot d} \cdot \frac{V}{v} \cdot F \cdot \Delta E \cdot (\not{\mu} \text{ Mol/l})$$

Das Molekulargewicht (MG) von Pyruvat ist 88,1.

Der Extinktionskoeffizient (ε) von NADH beträgt bei Hg 366 nm 3,3 $cm^2/\not{\mu}$ Mol, bei 340 nm 6,22 $cm^2/\not{\mu}$ Mol und bei Hg 334 nm 6,0 $cm^2/\not{\mu}$ Mol.

Die Schichtdicke (d) der Küvette ist 1 cm, V ist das Volumen des eingesetzten Filtrates (2,0 ml).

V die Summe der im Pipettierschema angegebenen Volumina (2,22 ml).

F ist der Verdünnungsfaktor, der aus der Enteiweißung und Neutralisation (mit Lösung 1) erhalten wird. Zu seiner Berechnung ist das spezifische Gewicht (1,06) und der Flüssigkeitsgehalt des Blutes (80%) zu berücksichtigen. Bei Einsatz von 4 ml Blut, 4 ml Perchlorsäure, 4 ml Überstand nach Enteiweißung und 2 ml Lösung 1 ergibt sich der Verdünnungsfaktor

$$3\ \frac{(4{,}0\ .\ 1{,}06\ .\ 0{,}8) + 4{,}0}{4{,}0}\ .\ \frac{6}{4} = 2{,}77$$

Daraus folgt für die Pyruvat-Konzentration (c) im Blut:

$$c\ (mg/100\ ml) = 8{,}21 \times \Delta E$$

5. Die Bestimmung von Kalium und Natrium im Serum

Um die Untersuchung aller Laborbestimmungen in der vorgeschriebenen Zeit zu gewährleisten, wurden Kalium und Natrium flammenphotometrisch in Autoanalyser SMA 6/60 der Firma Technicon, Bad Vilbel bestimmt. Regelmäßige Qualitätskontrollen wurden durchgeführt.

6. Enzymatische Bestimmung der Konzentration von D-Glucose mit Hexokinase/Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase

In Anlehung an die Angaben von F. H. SCHMIDT (40) erfolgte die Glucosebestimmung nach der Hexokinase-Methode. Verwendet wurde die Biochemica-Test-Kombination-Clucose Bestell Nr. 15 931 für 100 Bestimmungen

Prinzip

Glucose wird in der durch Hexokinasekatalysierten enzymatischen Reaktion durch ATP zu Glucose-6-phosphat phosphoryliert.

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{Glucose-6-phosphat} + \text{ADP}$$

In Anwesenheit von NADP wird Glucose-6-phosphat durch das Enzym Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase in Gluconat-6-phosphat übergführt.

$$\text{Glucose-6-phosphat} + \text{NADP}^{+} \rightleftharpoons \text{Gluconat-6-phosphat} + \text{NADPH} + \text{H}^{+}.$$

Da die aus NADP entstandene NADPH-Menge aequivalent der Glucose-6-phosphat bzw. der Glucosemenge ist, NADPH aufgrund seiner Absorbtion bei Hg 366 nm sich leicht bestimmen läßt, kann aus der gefundenen Meßgröße die vorliegende Glucosemenge errechnet werden.

Verwendete Reagenzien

1. Puffer (0,3 M Triäthanolaminpuffer, pH 7,5; 4 mM $MgSO_4$):
Das Konzentrat einer Flasche wird mit 100 ml bidestilliertem Wasser verdünnt. Die Lösung wird bei 20 - 35° C aufbewahrt.

2. NADP (12 mM NADP):
Der Inhalt einer Flasche wird mit 12 ml bidestilliertem Wasser gelöst. Bei plus 4° C ist die Lösung 3 Wochen haltbar.

3. ATP (15 mM ATP):
Lösen des Inhalts der Flasche 3 mit 11 ml bidestilliertem Wasser. Die Lösung ist bei plus 4° C drei Wochen haltbar.

4. HK/G6P-DH (HK $\geq$ 125 U/ml; G6P-DH 125 U/ml.).
Der Inhalt der Flasche 4 wird unverdünnt verwendet. Außerdem benötigt man noch ca. 0,33 N Perchlorsäure.

Durchführung:

Dem für die übrigen Untersuchungszwecke aus ungestauten Cubitalvenen tropfend gewonnenen Blut wird sofort 0,1 ml Blut entnommen und mit 1,0 ml 0,33 N Perchlorsäure in ein 10 ml Zentrifugenglas pipettiert. Die Suspension wird gut gemischt und bei 3000 U/min. 10 Minuten lang zentrifugiert. Der Überstand wird abgegossen und nochmals eine halbe Minute in einer Tischzentrifuge zentrifugiert. Hernach werden die Lösungen in dieser Reihenfolge in einer Küvettepipettiert.

Lösung 1	2,50 ml
Probelösung	0,20 ml
Lösung 2	0,10 ml
Lösung 3	0,10 ml

Die Lösungen werden mit dem Plastikspatel gemischt und die Extinktion E_1 gemessen. Danach werden 0,02 ml der Suspension 4 zupipettiert und nach Stillstand der Reaktion (10 Minuten) die Extinktion E_2 bestimmt.

$$E_2 - E_1 = \Delta E$$

Die Berechnung erfolgt nach der allgemeinen Formel zur Berechnung von Substrat-Konzentrationen:

$$c = \frac{MG}{\varepsilon \cdot d \cdot 10} \cdot \frac{V}{v} \cdot F \cdot \Delta E \text{ (mg/100 ml) bzw.}$$

$$c = \frac{MG}{\varepsilon \cdot d} \cdot \frac{V}{v} \cdot F \cdot \Delta E \text{ (mMol/l)}$$

Das Molekulargewicht (MG) der Glucose beträgt 180 g/Mol.

Der Extinktionskoeffizient (ε) von NADPH beträgt bei 366 nm 3,3 cm^2/μ Mol, bei 340 nm 6,22 cm^2/μ Mol und bei 334 nm 6,0 cm^2/μ Mol.

Die Schichtdicke (d) der Küvette ist 1 cm. v ist das Volumen der Probelösung (0,2 ml), V die Summe der im Pipettierschema angegebenen Volumina 2,92 ml. F ist der Verdinnungsfaktor, der aus der Enteiweißung des Blutes mit Perchlorsäure erhalten wird. Zu seiner Berechnung ist das spezifische Gewicht (1,06) und der Flüssigkeitsgehalt des Blutes (80%) zu berücksichtigen. Bei Einsatz von 0,1 ml Blut und 1,0 ml Perchlorsäure ergibt sich der Verdünnungsfaktor

$$F = \frac{(0{,}1 \;.\; 1{,}06 \;.\; 0{,}8) + 1{,}0}{0{,}1} \approx 10{,}85$$

Daraus folgt für die Glucose-Konzentration (c) im Blut:

$$c = 864 \;.\; \Delta E_{366\ nm} \quad (mg/100\ ml)$$

7. Die enzymatische Bestimmung des freien Glycerins im Serum.

Die Vorbedingung zwölfstündigen Fastens wurde auch hier erfüllt. Die Blutgewinnung erfolgte in der gleichen Weise wie bereits früher erwähnt. Die Untersuchungsmethodik lehnt sich an die Angaben von EGGSTEIN (18) , KREUTZ (19) und SCHMIDT (40) an. Das Verfahren eignet sich zur Untersuchung für wissenschaftliche Zwecke. Auch hier wurde die Extinktionsmessung am Eppendorf-Photometer bei 366 nm vorgenommen. Die geforderte konstante Temperatur von 25° C sowie die Schichtdicke der Glasküvette von 1 cm wurde eingehalten. Für die Bestimmungen benutzte ich die Biochemica-Test-Combination Bestell Nr. 15940 der Fa. Boehringer, Mannheim. Es wurden für jede Untersuchung Doppelbestimmungen im Halbmikroverfahren durchgeführt. Zur Qualitätskontrolle diente Precilip mit Sollwertangaben.

Prinzip:

Glycerin wird in der durch Glycerokinase (GK) katalysierten Reaktion durch ATP zu Glycerin-1-phosphat phosphoriliert:

$$\text{Glycerin} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{Glycerin-1-phosphat} + \text{ADP}$$

Mittels Pyruvat-Kinase (PK) wird das entstandene ADP durch Phosphoenolpyruvat (PEP) unter Bildung von Pyruvat wieder in ATP übergeführt:

$$\text{PEP} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{PYRUVAT} + \text{ATP}$$

Pyruvat wird durch NADH mittels LDH zu Lactat hydriert, wobei NADH zu NAD oxydiert wird..

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^{+} \rightleftharpoons \text{Lactat} + \text{NAD}^{+}$$

Die während der Reaktion verbrachte NADH-Menge ist äquivalent der Menge freien Glycerins. NADH ist Meßgröße und kann aufgrund seiner Absorption bei 366 nm bestimmt werden.

Verwendete Reagenzien:

1. Puffer (0,1 M Triäthanolaminpuffer, pH 7,6; 4 mM $MgSO_4$)
2. NADH/ATP/PEP (6 mM NADH; 33 mM ATP; 11 mM PEP)

3. LDH = 800 U/ml; PK = 130 U/ml

4. GK = 150 U/ml

Durchführung:

Zur Bestimmung des freien Glycerins werden folgende Lösungen in der angegebenen Reihenfolge in die Glasküvette pipettiert:

Lösung 1	1,00 ml
Lösung 2	0,05 ml
Überstand	0,20 ml
Suspension 3	0,01 ml

Das erhaltene Gemisch wird nach dem Umrühren mit dem Plastikspatel 10 Min. bei 20 - 25 °C stehen gelassen und dann die Extinktion E_1 gemessen. Im Anschluß mischt man 0,01 ml der Suspension 4 zu und wartet den Stillstand der nun einsetzenden Reaktion ab (ca. 10 min). Danach bestimmt man die Extinktion E_2.

Berechnung:

Das Verhältnis der Testvolumina zwischen Makro- und Halbmikroansatz beträgt nicht genau 2,5 : 1 . Außerdem unterscheidet sich das Gesamtvolumen der Einzelbestimmung von der Serienbestimmung. Die geringe Abweichung liegt jedoch in beiden Fällen unter 1% und kann vernachlässigt werden.
Für Makro- und Halbmikroansatz sowie für Einzel- und Serienbestimmungen können daher die gleichen Berechnungsfaktoren verwendet werden, so daß auch hier die bereits mehrfach zitierte Formel zur Berechnung von Substrat-Konzentrationen (c) gelten darf. Daraus ergibt sich:

$$c = 17{,}5 \cdot \Delta E_{366\ nm} \quad (mg/100\ ml)$$

IV. ERGEBNISSE

1. Systolischer Blutdruck

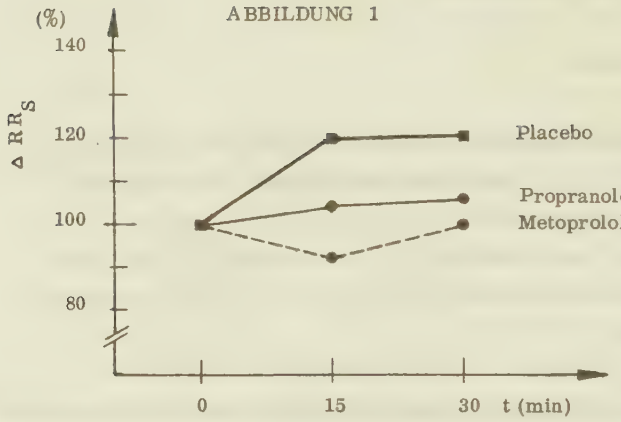
In der 00-Gruppe (Orciprenalin und Placebo) kam es nach 30 Minuten zu einer signifikanten Steigerung des systolischen Blutdruckes um durchschnittlich 24 mmHg (20,6%). Davon wurden allerdings 19,1% (22,2 mmHg) bereits nach 15 Minuten erreicht. Auch in der OP-Gruppe (Orciprenalin und Propranolol) erhöhte sich der systolische Blutdruck innerhalb von 30 Minuten noch signifikant um 7 mmHg (6,2%).

In der OM-Gruppe (Orciprenalin und Metoprolol) kam es nach 15 Minuten dagegen zu einem signifikanten Absinken des systolischen Blutdruckes um durchschnittlich 10 mmHg (7,9%). Nach 30 Minuten hatte der systolische Druck annähernd den Ausgangswert erreicht. Der Abfall um 0,3% war nicht mehr signifikant verschieden. (Abbildung 1; Tabelle 1, 2, 3)

In der T0-Gruppe (Terbutalin und Placebo) stieg der systolische Blutdruck innerhalb von 30 Minuten nur um 12,1 mmHg (10,4%). Der Anstieg verlief nicht so rasch wie in der 00-Gruppe, nach 15 Minuten betrug er erst 7%. In der TP-Gruppe (Terbutalin und Propranolol) fiel der systolische Blutdruck nach 15 Minuten zunächst um 4,2 mmHg (3,8%), stieg in den folgenden 15 Minuten jedoch um 8 mmHg an, so daß der Druck nach 30 Minuten 3,8 mmHg (3,5%) über dem Ausgangswert lag. Die Druckerhöhung von der 15. zur 30. Minute war signifikant.

In der TM-Gruppe (Terbutalin und Metoprolol) sank der systolische Druck nach 15 Minuten 12,4 mmHg (10,9%) unter den Ausgangswert, stieg bis zur 30. Minute wieder um 8,2 mmHg an, lag jedoch immer noch 3% unter dem Ruhewert. Während sich sowohl zwischen der TO- und TP-Gruppe als auch zwischen der TO- und der TM-Gruppe ein signifikanter Unterschied ergab, war zwischen der TM- und der TP-Gruppe keine Signifikanz festzustellen. (Abbildung 2; Tabelle 4, 5, 6)

ABBILDUNG 1



Prozentuale Änderung des systolischen Blutdruckes unter Orciprenalin (Abb. 1) und Terbutalin (Abb. 2) .

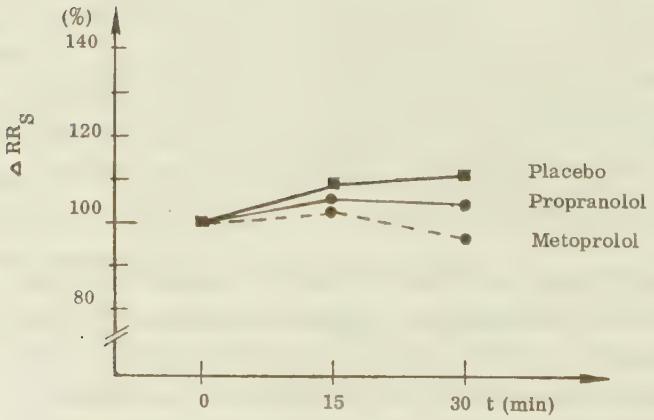


ABBILDUNG 2

2. Diastolischer Blutdruck

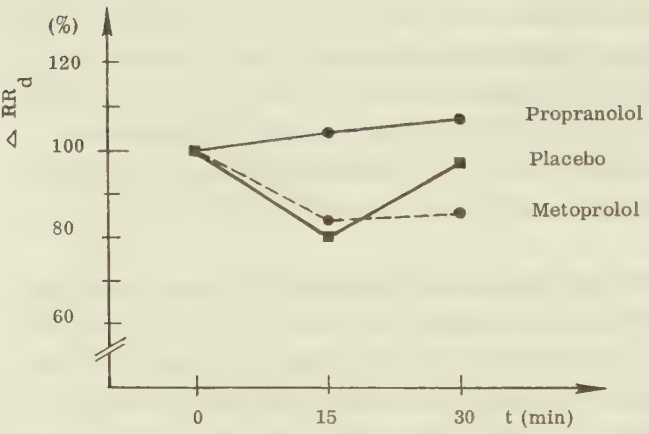
Während der diastolische Blutdruck sowohl in der 00- als auch in der OM-Gruppe nach 15 Minuten signifikant um 13,1 mmHg (24,3%) bzw. 14 mmHg (17%) des Ruhewertes absank, stieg der diastolische Druck in der OP-Gruppe um durchschnittlich 2,6 mmHg (3,7%) über den Ausgangswert. Nach 30 Minuten lag der diastolische Druck in der OP-Gruppe sogar um 7,7% über dem Ruhewert, während der Druckabfall in der 00- bzw. der 0M-Gruppe nur noch 2,2% bzw. 12,4 % des Ausgangswertes betrug. (Abbildung 3; Taballe 7, 8, 9)

In der TO- und der TM-Gruppe fiel der diastolische Blutdruck ebenfalls nach 15 Minuten signifikant um 22,8 mmHg (30,4 %) bzw. 13,4 mmHg (18,8%) des Ausgangswertes. Der Druckabfall hielt jedoch länger als in der 00- bzw. 0M-Gruppe an und lag auch nach 30 Minuten noch um 25,5 % bzw. 13,5 % signifikant unter den Ruhewerten. Hingegen stieg der diastolische Druck in der TP-Gruppe nach 15 Minuten um 2,6 mmHg (3,6%) und nach 30 Minuten um 5,4 mmHg (7,5%) über den Ausgangswert. (Abbildung 4; Tabelle 10, 11, 12)

3. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz nahm in der 00-Gruppe bereits nach 15 Minuten um durchschnittlich 21,4 Schläge/Minute (30,7%) des Ausgangswertes zu. 30 Minuten nach Versuchsbeginn war die Herzfrequenz um durchschnittlich 29,2 Schläge/Minute (41,8%) beschleunigt. Dagegen fiel die Frequenz in der OP-Gruppe nach 15 Minuten um durchschnittlich 5,8 Schläge/Minute (-8,5%) und lag nach 30 Min. nur 1,4 Schläge/Minute über dem Ruhewert. Während der Frequenzabfall nach 15 Minuten signifikant war, bedeutete die Frequenzbeschleunigung nach 30 Min. gegenüber dem 0-Minuten-Wert keine signifikante Änderung.
In der OM-Gruppe kam es nach 15 Minuten ebenfalls zu einem Frequenzabfall. Dieser war mit0,6 Schlägen/Minute (-0,8%) jedoch nicht im signifikanten Bereich. Auch die geringfügige Beschleunigung der Herzfrequenz um 1 Schlag/Minute (1,4% nach 30 Minuten) wies keine Signifikanz auf. (Abbildung 5; Tabelle 13, 14, 15)

ABBILDUNG 3



Prozentuale Änderung des diastolischen Blutdruckes unter Orciprenalin (Abb. 3) und Terbutalin (Abb. 4)

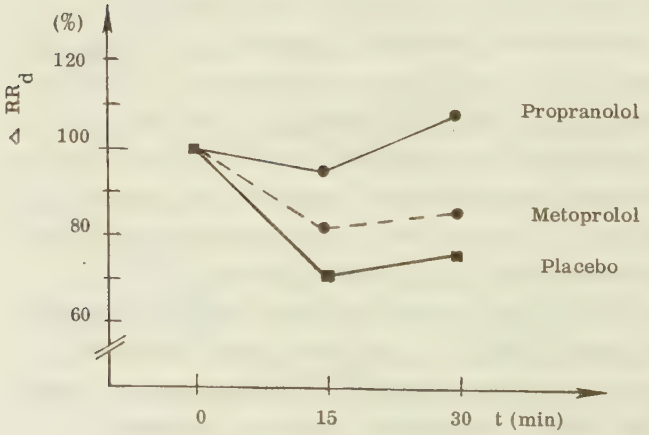
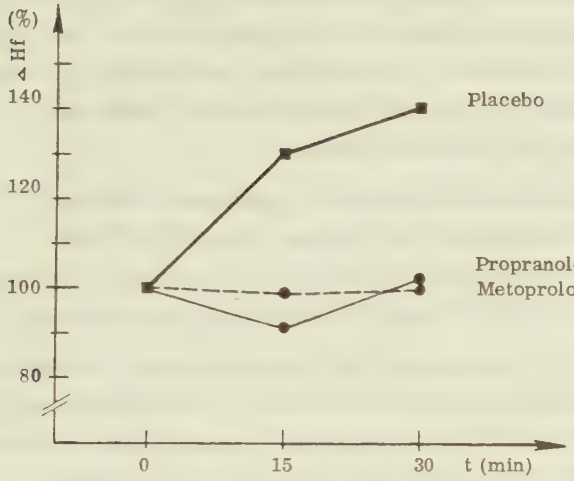


ABBILDUNG 4

ABBILDUNG 5



Prozentuale Änderung der Herzfrequenz unter Orciprenalin (Abb. 5) und Terbutalin (Abb. 6).

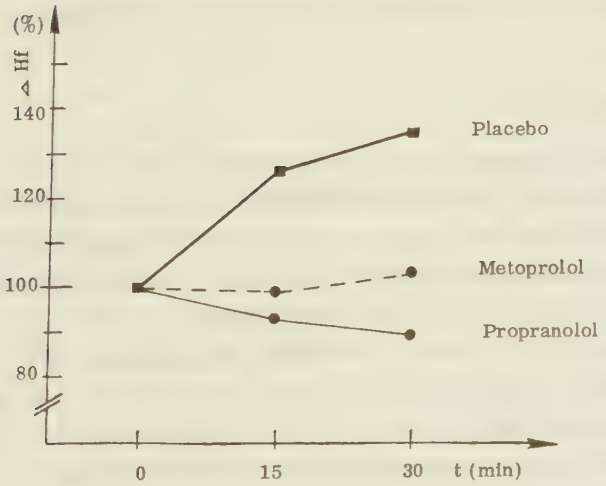


ABBILDUNG 6

Im Vergleich der Gruppen untereinander war festzustellen, daß sowohl in der OP-Gruppe als auch in der OM-Gruppe die Herzfrequenz nach 15 und 30 Minuten signifikant geringer anstieg bzw. sogar unter den Ausgangswert fiel. Dabei war der Frequenzabfall nach 15 Minuten in der OP-Gruppe gegenüber der OM-Gruppe signifikant größer, während sich im Vergleich dieser beiden Gruppen nach 30 Minuten kein wesentlicher Unterschied mehr ergab.

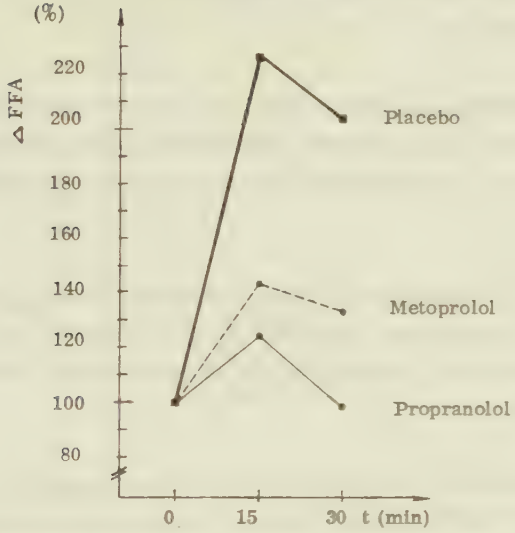
Auch in der TO-Gruppe kam es zu signifikanten Frequenzbeschläunigungen: nach 15 Minuten um durchschnittlich 19,1 Schlägen/Minute (27,2%), nach 30 Minuten sogar um 24,6 Schlägen/Minute (35,0%). Im Vergleich zur 00-Gruppe waren die Werte weder nach 15 noch nach 30 Minuten signifikant verschieden.

In der TP-Gruppe fiel die Frequenz gegenüber dem Ruhewert nach 15 Minuten um 4,6 Schläge/Minute (-6,8%) und nach 30 Minuten um 7,2 Schläge/Minute (-10,7%). Der Frequenzabfall war nach 30 Minuten signifikant. Zwar nahm die Herzfrequenz in der TM-Gruppe ebenfalls um 0,6 Schläge/Minute (0,9%) nach 15 Minuten an und stieg nach 30 Minuten um 1,2 Schläge/Minute (1,7%). Die Frequenzänderung war gegenüber den Ruhewerten jedoch nicht signifikant. Allerdings war der Frequenzanstieg gegenüber der TO-Gruppe nach 15 und 30 Minuten signifikant geringer, wobei nach 30 Minuten in der TP-Gruppe zusätzlich ein signifikanter Frequenzabfall gegenüber der TM-Gruppe zu verzeichnen war. (Abbildung 6; Tabelle 16, 17, 18).

4. Die freien Fettsäuren (FFS)

Die FFS stiegen in der OO-Gruppe bereits nach 15 Minuten um 12,06 mg/100 ml (127,1%) durchschnittlich an. Auch der 30-Minuten-Wert lag um 9,93 mg/100 ml (104,7%) noch signifikant über dem Ruhewert. In der OP-Gruppe stiegen die FFS nach 15 Minuten nur um 1,47 mg/100 ml (24,5%) und lagen nach 30 Minuten sogar um durchnittlich 0,1 mg/100 ml (-1,7%) unter dem Ausgangswert.
Hingegen war die Zunahme der FFS in der OM-Gruppe wieder deutlicher. Sie lagen nach 15 Minuten 4,24 mg/100 ml (43,6%) und nach 30 Minuten noch 3,26 mg/100 ml (33,5%) über dem Ruhewert. Zwar war sowohl in der OP- als auch in der OM-Gruppe der Anstieg der FFS signifikant geringer als in der OO-Gruppe,

ABBILDUNG 7



Prozentuale Änderung der Konzentration an FFS im Serum unter Orciprenalin (Abb. 7) und Terbutalin (Abb. 8)

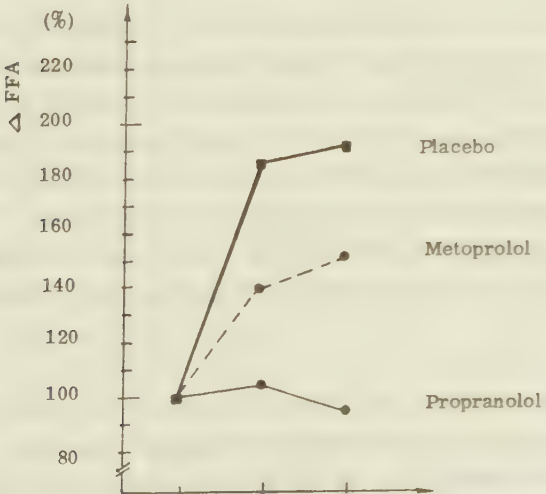


ABBILDUNG 8

doch bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der OP- und OM-Gruppe, in der immer noch eine deutliche Zunahme der FFS festzustellen war. (Abbildung 7; Tabelle 19, 20, 21)

Auch in der TO-Gruppe stiegen die FFS signifikant an, wenn auch nicht so ausgeprägt wie in der OO-Gruppe. Nach 15 Minuten lagen die Werte um durchschnittlich 6,99 mg/100 ml (82,5%), nach 30 Minuten um 7,61 mg/100 ml (90,3%) über den Ausgangswerten.

In der TP-Gruppe war der Anstieg der FFS nach 15 Minuten mit 0,48 mg/100 ml (5,5%) nur noch gering und signifikant niedriger als in der TO-Gruppe. Nach 30 Minuten lagen die Werte sogar durchnittlich um 0,54 mg/100 ml (-6,2%) unter den Ruhewerten.

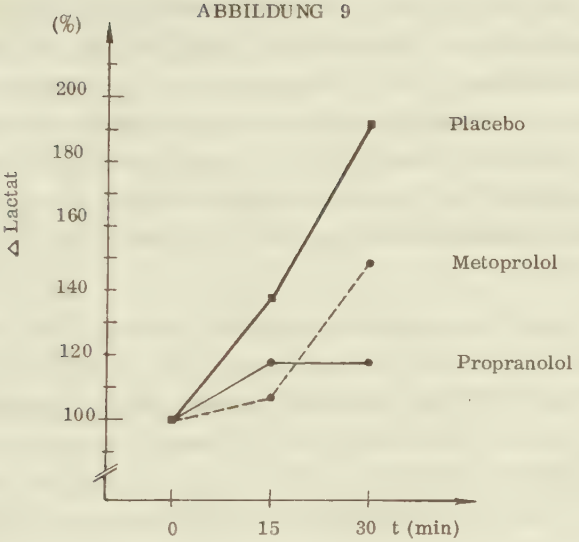
Eine deutliche Zunahme der FFS war wieder in der TM-Gruppe festzustellen : nach 15 Minuten um 3,59 mg/100 ml (39,9%) und nach 30 Minuten um 4,58mg/100ml (50,9%). (Abbildung 8; Tabelle 22, 23, 24)

5. Lactat

Innerhalb von 30 Minuten kam es in der OO-Gruppe zu einer Erhöhung des Lactat-Wertes um 7,3 mg/100 ml (92,4%). Nach 15 Minuten betrug die Zunahme bereits 58,1% (4,59 mg/100 ml). Der Lactatanstieg war sowohl nach 15 Minuten als auch nach 30 Minuten signifikant. Auch in der OP-Gruppe nahm Lactat nach 15 und 30 Minuten signifikant gegenüber dem 0-Minuten-Wert zu. Auffallend war, daß das Maximum des Anstiegs bereits nach 15 Minuten mit 1,91 mg/100 ml (18,3%) erreicht war. Nach 30 Minuten fiel der Wert bereits wieder geringfügig auf 1,81 mg/100 ml (17,3%) ab. Gegenüber der OO-Gruppe bestand allerdings keine Signifikanz.

In der OM-Gruppe stieg das Lactat nach 15 Minuten lediglich um 0,69 mg/100 ml (7,5%) und war damit gegenüber der OO-Gruppe signifikant niedriger. Nach 30 Minuten lag der Wert allerdings um 4,55 mg/100 ml (49,4%) über dem Leerwert. Damit bestand gegenüber der OP-Gruppe kein statistisch signifikanter Unter-

ABBILDUNG 9



Prozentuale Änderung der Lactatkonzentration im Serum unter Orciprenalin (Abb. 9) und Terbutalin (Abb. 10)

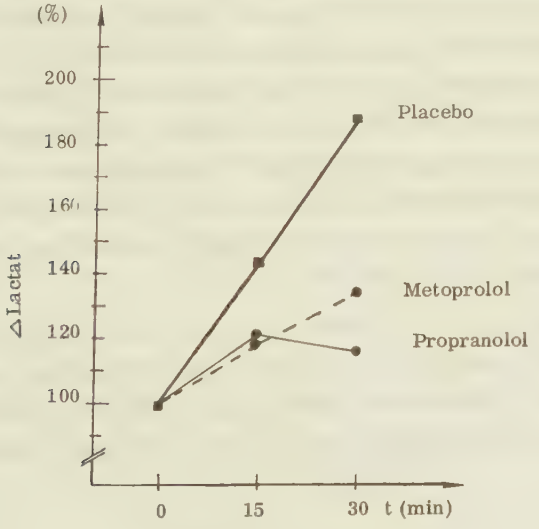


ABBILDUNG 10

schied. (Abbildung 9; Tabelle 25, 26, 27)

In der TO-Gruppe erhöhte sich Lactat ebenfalls nach 15 und 30 Minuten um 3,45 mg/100 ml (42%) bzw. 6,91 mg/100 ml (84,2%). Gegenüber der 00-Gruppe bestand keine Signifikanz. In der TP-Gruppe stieg der Lactat-Wert zwar nach 15 Minuten um 1,31 mg/100 ml (18,7%) und lag nach 30 Minuten noch um 1,21 mg/100 ml (17,3%) über dem Ausgangswert, die Lactat-Zunahme war jedoch nicht statistisch signifikant. Im Vergleich der Gruppen TO und TP war festzustellen, daß die Lactat-Werte in der TP-Gruppe nach 15 und nach 30 Minuten signifikant niedriger waren.

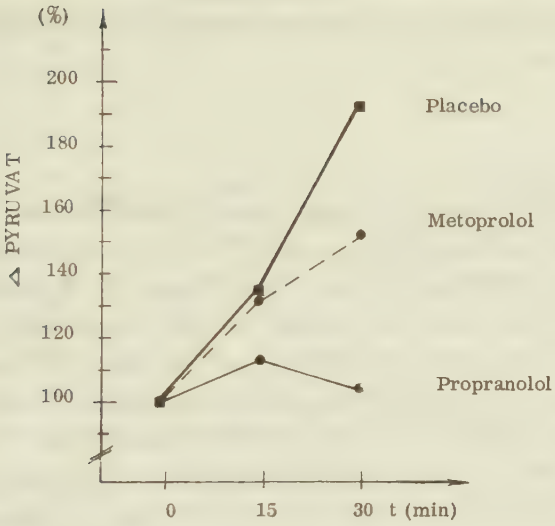
In der TM-Gruppe stieg der Lactat gegenüber dem Leerwert : nach 15 Minuten um 1,42 mg/100 ml (17,9%), nach 30 Minuten um 2,77 mg/100 ml (43,8%). Gegenüber dem 0-Minuten-Wert war diese Erhöhung jedoch nicht im signifikanten Bereich. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe TO waren die Lactat-Werte in der TM-Gruppe nach 15 und 30 Minuten signifikant niedriger. Gegenüber der TP-Gruppe war jedoch kein entscheidender Unterschied festzustellen. (Abbildung 10; Tabelle 28, 29, 30)

6. Pyruvat

In der OO-Gruppe stieg Pyruvat gegenüber dem Leerwert sowohl nach 15 als auch nach 30 Minuten signifikant um durchschnittlich 0,22 mg/100 ml (35,4%) bzw. 0,58 mg/100 ml (93,5%) an. Dagegen erhöhte sich Pyruvat in der OP-Gruppe nach 15 Minuten lediglich um 0,11 mg/100 ml (13,6%), nach 30 Minuten war der Wert sogar um 0,06 mg/100 ml auf 7,4% rückläufig. Metoprolol beeinflußte den Pyruvat-Anstieg im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht. Nach 15 Minuten lag die durchschnittliche Erhöhung des Pyruvats um 0,18 mg/100 ml (31,6%), nach 30 Minuten um 0,32 mg/100 ml (56,1%) ebenfalls deutlich über dem Leerwert. (Abbildung 11; Tabelle 31, 32, 33)

Auch in der TO-Gruppe erhöhte sich Pyruvat nach 15 Minuten um 0,15 mg/100 ml (29,4%) und nach 30 Minuten um 0,36 mg/100 ml (70,6%) signifikant. Hingegen zeigte sich in der TP-Gruppe nach 15 Minuten keine entscheidende Zunahme des Pyruvats, der 30-Minuten-Wert lag sogar um 0,11 mg/100 ml (-17,5%) unter

ABBILDUNG 11



Prozentuale Änderung der Pyruvatkonzentration im Serum unter Orciprenalin (Abb. 11) und Terbutalin (Abb. 12).

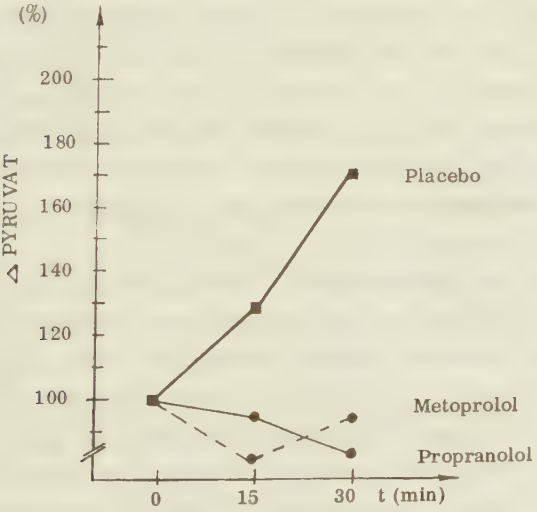


ABBILDUNG 12

dem 0-Minuten-Wert. In der TM-Gruppe fiel Pyruvat bereits nach 15 Minuten um 0,11 mg/100 ml (-14,7%) unter den durchschnittlichen Leerwert, lag nach 30 Minuten allerdings nur noch 0,03 mg/100 ml (-4%) darunter. Abbildung 12; Tabelle 34, 35, 36)

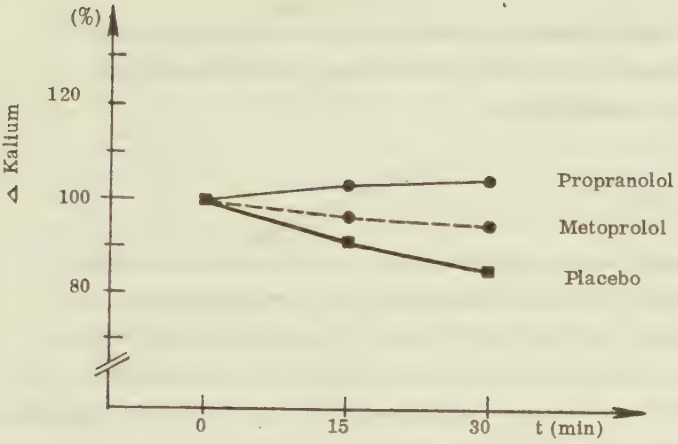
7. Kalium

Das Kalium fiel sowohl in der OO- als auch in der TO-Gruppe signifikant ab, wobei in der TO-Gruppe sowohl nach 15 Minuten mit 0,44 mval (-10,1%) gegenüber 0,36 mval (-8,3%) als auch nach 30 Minuten mit 0,78 mval (-17,8%) gegenüber 0,63 mval (-14,6%) der Kaliumabfall gegenüber der OO-Gruppe deutlicher ausgeprägt war. In der OP-Gruppe stiegen die Kalium-Werte zwar nach 15 Minuten um durchschnittlich 0,14 mval (3,3%) bzw. nach 30 Minuten um 0,22 mval (4,6%). Gegenüber dem Leerwert bestand allerdings kein signifikanter Unterschied. Im Vergleich der Gruppen OO und OP miteinander war festzustellen, daß das Kalium in der OO-Gruppe sowohl nach 15 als auch nach 30 Minuten signifikant niedriger war.

Metoprolol verhinderte in der OM-Gruppe den Kalium-Abfall nicht in gleichem Maße wie Propranolol in der OP-Gruppe. Das Kalium sank nach 15 Minuten noch um 0,14 mval (-3,3%) und nach 30 Minuten um 0,22 mval (-5,1%). Gegenüber der Placebo-Gruppe OO war der Kaliumabfall nach 30 Minuten signifikant geringer (-5,1% gegenüber -14,6%). Im Vergleich der OP- mit der OM-Gruppe konnte festgestellt werden, daß Propranolol nach 15 und 30 Minuten den Kalium-Wert signifikant besser stabilisiert. (Abbildung 13, 14; Tabelle 37, 38, 39, 40)

In der TP-Gruppe fiel das Kalium zwar nach 15 Minuten geringfügig um 0,06 mval (-1,4%) ab, gegenüber dem Ruhewert war dies jedoch keine signifikante Änderung. Der 30-Minuten-Wert war mit dem Ruhewert identisch. Der Kalium-Abfall war in der TM-Gruppe noch deutlich. Er betrug nach 15 Minuten 0,36 mval (8,4%) und nach 30 Minuten 0,44 mval (10,2%). Damit bestand gegenüber der Placebo-Gruppe TO kein signifikanter Unterschied. Propranolol verhinderte den Kalium-Abfall durch Terbutalin zuverlässig und war Metoprolol im Vergleich der 30-Minuten-Werte signifikant überlegen. (Abbildung 14; Tabelle 41, 42)

ABBILDUNG 13



Prozentuale Änderung des Serumkaliums unterOrciprenalin (Abb. 13) und Terbutalin (Abb. 14).

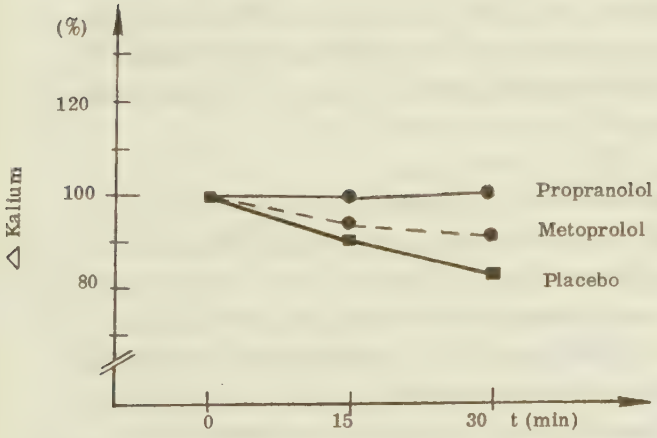


ABBILDUNG 14

8. Natrium

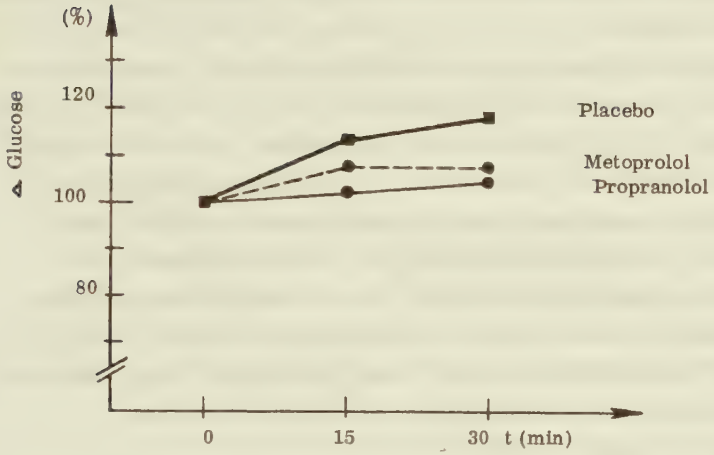
Die Natrium-Werte änderten sich im Zeitablauf der Versuche nur unwesentlich. Statistisch signifikante Unterschiede konnten in keiner der Versuchsgruppen festgestellt werden. (Tabellen 43-48).

9. Glucose

Zu einem signifikanten Anstieg der Glucose kam es sowohl in der OO- als auch in der TO-Gruppe. Die Glucose-Freisetzung war in der erstgenannten Gruppe sowohl nach 15 Minuten mit 12,53 mg/100 ml (13,6%) gegenüber 8,99 mg/100 ml (9,7%) als auch nach 30 Minuten mit 17,29 mg/100 ml (18,8%) gegenüber 14,26 mg/100 ml (15,4%) höher. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand im Vergleich der beiden Gruppen untereinander allerdings nicht. Propranolol konnte im Vergleich zum Placebo den durch Orciprenalin verursachten Glucose-Anstieg signifikant verringern. Der Glucose-Gehalt des Serums nahm nach 15 Minuten lediglich um 2,25 mg/100 ml (2,5%) und nach 30 Minuten um 4,49 mg/100 ml (4,9%) zu. Der 30-Minuten-Wert lag allerdings immer noch signifikant über dem Leerwert. Metoprolol verringerte die Glucose-Freisetzung nur in geringem Maße. Nach 15 Min. stieg der Glucose-Wert um 7,95 mg/100 ml (8,2%), nach 30 Minuten lag er um 7,78 mg/100 ml (8%) noch signifikant über dem 0-Minuten-Wert. Gegenüber der Placebo-Gruppe ergab sich hier im Gegensatz zu Propranolol kein signifikanter Unterschied. (Abbildung 15, 16; Tabelle 49, 50, 51, 52)

In der TP-Gruppe stieg zwar der Glucose-Wert nach 15 Minuten signifikant um 5,34 mg/100 ml (5,5%). Zur TO-Gruppe fand sich nach 15 Minuten kein entscheidender Unterschied. Nach 30 Minuten sank die Glucose 0,88 mg/100 ml (0,9%) unter den Leerwert, während die Glucose nach dieser Zeit in der TO-Gruppe 15,4% über den durchschnittlichen 0-Minuten-Werten lag. Metoprolol konnte die Glucose-Freisetzung nicht nennenswert beeinflußen. Nach 15 Minuten kam es zu einem Anstieg um 5,35 mg/100 ml (6,1%), nach 30 Minuten um 11,39 mg/100 ml (12,9%). Gegenüber der Placebo-Gruppe fand sich kein signifikanter Unterschied.(Abbildung 15, 16; Tabelle 52, 53, 54)

ABBILDUNG 15



Prozentuale Änderung der Konzentration der Serumglucose unter Orciprenalin (Abb. 15) und Terbutalin (Abb. 16).

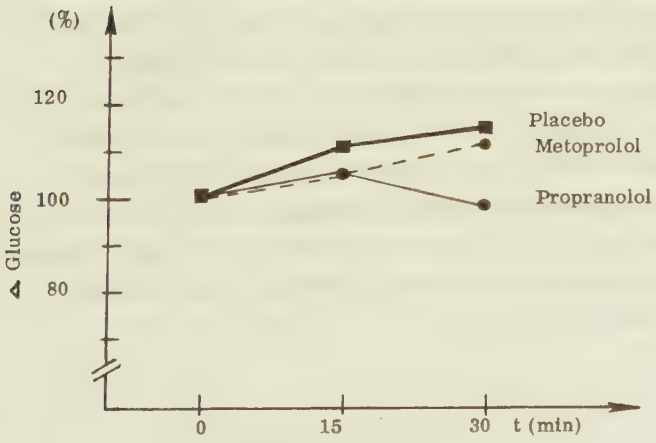


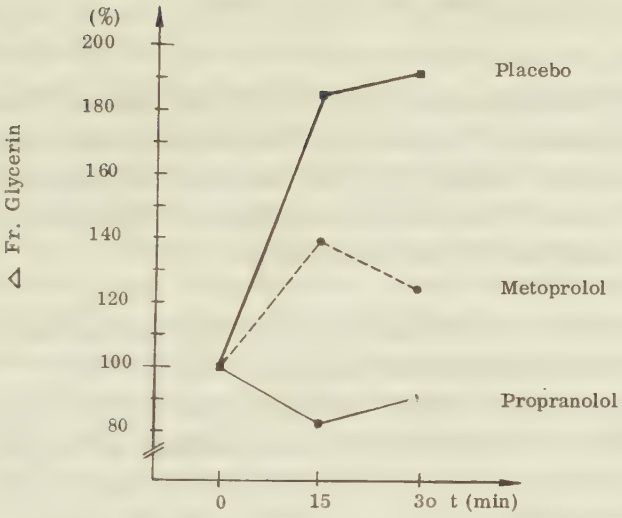
ABBILDUNG 16

10. Freies Glycerin

Bereits nach 15 Minuten kam es in der OO-Gruppe zu einer signifikanten Erhöhung des freien Glycerins um 0,77 mg/100 ml (85,6%). Nach 30 Minuten lag der Wert durchschnittlich 0,83 mg/100 ml (92,2%) über dem Leerwert. Durch Propranolol wurde dieser Anstieg nicht nur verhindert, das freie Glycerin sank nach 15 Minuten um 0,14 mg/100 ml (-17,3%) unter den 0-Minuten-Wert, nach 30 Minuten lag es noch um 0,07 mg/100 ml (-8,6%) darunter. Die Werte waren gegenüber der Placebo-Gruppe sowohl nach 15 als auch nach 30 Minuten signifikant. Auch Metoprolol verhinderte den Anstieg des freien Glycerins signifikant, wenn auch nicht so ausgeprägt wie Propranolol. Nach 15 Minuten stiegen die Werte um 0,29 mg/100 ml (39,7%) über den durchschnittlichen Leerwert, in der 30-Minuten-Bestimmung lagen sie noch 0,18 mg/100 ml (24,3%) darüber. Auch hier war die Zunahme gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant geringer.
(Abbildung 17; Tabelle 55,56,57)

In der To-Gruppe stieg das freie Glycerin im Serum deutlich an: nach 15 Minuten signifikant um 0,46 mg/100 ml (59,7%), nach 30 Minuten war der Wert noch um durchschnittlich 0,44 mg/100 ml (57,1%) erhöht. Propranolol verringerte den Anstieg sowohl nach 15 als auch nach 30 Minuten signifikant. Nach 15 Minuten kam es zwar noch zu einer leichten Erhöhung von 0,05 mg/100 ml (7%), nach 30 Minuten sank der Wert allerdings um 0,34 mg/100 ml (26,8%) unter den Leerwert. Durch Metoprolol konnte gegenüber der Placebo-Gruppe kein signifikanter Unterschied erzielt werden. Nach 15 Minuten kam es zu einem Anstieg des freien Glycerins um 0,46 mg/100 ml (52,9%), nach 30 Minuten betrug die durchschnittliche Erhöhung noch 0,34 mg/100 ml (39,1%). Metoprolol verhinderte sowohl nach 15 als auch nach 30 Minuten den durch Terbutalin verursachten Anstieg des freien Glycerins in signifikant geringerem Maße.
(Abbildung 18; Tabelle 58, 59, 60)

ABBILDUNG 17



Prozentuale Änderung der Konzentration an freiem Glycerin im Serum unter Orciprenalin (Abb. 17) und Terbutalin (Abb. 18).

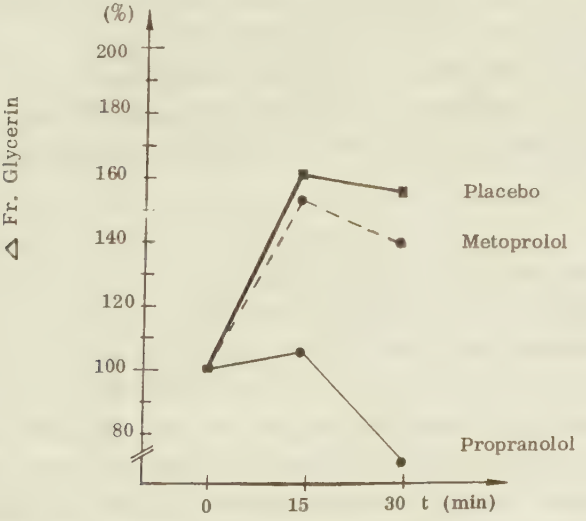


ABBILDUNG 18

V. Nebenwirkungen während der Versuche

Sowohl in der Orciprenalin-Placebo-Gruppe als auch in der Terbutalin-Placebo-Gruppe konnte während der Versuchsdauer auf dem Monitor in gleichem Maße Extrasystolen beobachtet werden. Diese traten jedoch immer nur einzeln und nie in Salven auf. In den Versuchsgruppen die zusätzlich einen Betablocker erhalten hatten, wurden keine Extrasystolen registriert.

Das subjektive Gefühl des Herzklopfens wurde von 70% der Probanden der Terbutalin-Placebo-Gruppe bereits bei einer Herzfrequenz von ca. 90 Schlägen/Minute empfunden. Das gleiche Empfinden wurde von den Probanden der Orciprenalin-Placebo-Gruppe erst bei deutlich schnellerer Herzfrequenz geschildert (110 Schläge/Minute und darüber). Keine der Versuchspersonen, die einen Betablocker erhalten hatte, klagte über verstärktes Herzklopfen.

Bei einer Probandin der Orciprenalin-Metoprolol-Gruppe kam es im Anschluß an den Versuch zu einer depressiven Reaktion, die etwa zehn Stunden anhielt. Aufgrund der Angaben in der Literatur (24, 44) war anzunehmen, daß die depressive Verstimmung durch den Betablocker ausgelöst worden war. Offensichtlich konnte die gleichzeitige betaadrenerge Stimulation mit Orciprenalin diese nicht verhindern. Die Probandin erhielt außerhalb der Versuchsreihe Orciprenalin und ein Placebo, womit sie den ganzen Tag beschwerdefrei blieb.

VI. DISKUSSION

Es war das Ziel dieser Arbeit zu klären, inwieweit verschiedene Kreislauf- bzw. Stoffwechselparameter durch das Betarezeptorensystem gesteuert werden. Hierzu wurden an 20 gesunden Probanden im Akutversuch Beta-Rezeptoren stimulierende und inhibierende Substanzen zugeführt, denen nach Angaben in der Literatur (2, 4, 7, 10, 13, 20, 27, 34, 43) eine unterschiedliche Wirkungsintensität und $Beta_1$- bzw. $Beta_2$-Spezifität zugeschrieben wird. Weiter stellte sich die Frage, ob durch die gezielte Kombination sog. selektiver (Terbutalin, Metoprolol) und unspezifischer (Orciprenalin, Propranolol) Stimulantien bzw. Blocker, Einblicke in die Rezeptorverteilung im Organismus sowie die postulierte Selektivität des neueren Blockers Metoprolol zu gewinnen sind. Der sowohl durch Orciprenalin als auch durch Terbutalin signifikant erhöhte systolische Blutdruck wurde durch die betablockierenden Substanzen Propranolol und Metoprolol gesenkt. Das gleichzeitige Abfallen des diastolischen Druckes verhinderten beide Substanzen in vergleichbarer Weise. Der Blutdruck (arterieller Mitteldruck) ist ein Produkt aus gesamtperipherem Widerstand und dem Herzminutenvolumen. Nach LYDTIN und LOHMÜLLER ist das Absinken des arteriellen Mitteldruckes auf die Abnahme des Herzminutenvolumens zurückzuführen (35). Dies trifft sicher auch für die halbstündige Kontrollzeit der Versuche zu, da in dieser Zeit eine Beschleunigung der Herzfrequenz vermieden werden konnte (Tabellen 1-18; Abbildungen 1-6). Bei der Langzeittherapie mit betablockierenden Substanzen scheint jedoch zusätzlich der Senkung des peripheren Widerstandes eine Bedeutung zuzukommen (35). Seit der Erstbeschreibung der blutdrucksenkenden Wirkung der Betablocker durch PRICHARD (39) sowie SCHRÖDER und WERKÖ (42) im Jahre 1964 wurde dies in zahlreichen Publikationen bestätigt (6, 11, 28, 32). Die eigenen Ergebnisse weichen von den Angaben in der Literatur nicht entscheidend ab. Auch konnte mit BENGTSSON (6) Übereinstimmung erzielt werden, wonach zwischen Propranolol und Metoprolol kein signifikanter Unterschied in der blutdrucksenkenden Wirkung besteht.

Nach FELLER und FINGER (21) sind alle Katecholamine in der Lage, freie Fettsäuren (FFS) zu mobilisieren. Dies geschieht durch Interaktion mit Adenylat-Cyclase. Das Enzym katalysiert die Bildung von Adenosin-3´,5´-Monophosphat (3´,5´-AMP) aus ATP. 3´,5´-AMP soll eine inaktive Lipase in ihre aktive Form umwandeln, die wiederum die schrittweise Hydrolysierung der Triglyceride zu FFS katalysiert.

Ein deutlicher Anstieg der FFS konnte während der Versuchsdauer durch Orciprenalin und Terbutalin erzielt werden, wobei das relativ unspezifische Orciprenalin stärker wirksam war. Auch FELLER fand in seinen Untersuchen mit verschiedenen Katecholaminen eine unterschiedliche lipolytische Aktivität (21). Daß betablockierende Substanzen die lipolytische Aktivität herabsetzten können, wurde beschrieben (2, 10, 26). In den eigenen Untersuchungen zeigte Propranolol gegenüber Metoprolol die stärkere Wirkung. Dies stimmt mit den Ergebnissen von KATHER, WÜRSTLIN und SIMON überein (29). Sie untersuchten die Wirkung therapeutisch verwendeter Betablocker auf das Adenylat-Cyclase-System an menschlichen Fettgewebestücken. Dabei stellten sie fest, daß Propranolol die lipolytische Aktivität stärker hemmt als die kardioselektiven Blocker Atenolol und Methylpranol (29).

Die Lactat-Konzentration im Serum stieg ähnlich ausgeprägt wie die Konzentration der FFS. Auch hier stimulierte Orciprenalin stärker als Terbutalin. Der im Vergleich zur Glucosekonzentration stärkere Anstieg des Lactats deutet darauf hin, daß vorwiegend Muskelglykogen mobilisiert wird (43). In den eigenen Untersuchungen hemmten Propranolol und Metoprolol den Anstieg der Lactatkonzentration. Nach Angaben von HESS ist dies auf die Hemmung des adrenergen Effektes auf die Glykogenolyse im Skelettmuskel zurückzuführen (2). Im Gegensatz zu ABLAD et al. konnte ich in meinen Untersuchungen keinen signifikanten Unterschied in der Wirkungsintensität von Propranolol und Metoprolol feststellen.

Wenig Berücksichtigung fand bisher in den meisten Untersuchungen die Pyruvatkonzentration im Serum unter Betablockade. UNBEHAUN, CONRADT, SCHLOTTER und SCHNEIDER konnten zeigen, daß es unter betaadrenerger Stimulation zu einem Ansteigen der Pyruvatkonzentration kommt, das der Zunahme der Konzentration der FFS und des Lactat vergleichbar ist (43). Diese Ergeb nisse konnte ich in den eigenen Untersuchungen bestätigen. Dabei war der stimulierende Effekt des Orciprenalins ausgeprägter als der des Terbutalins. Propranolol blockierte die durch beide Substanzen hervorgerufene Erhöhung der Pyruvatkonzentration im Serum völlig. Bei Metoprolol konnte ich diesen Effekt lediglich auf die Terbutalin-Stimulation nachweisen.

Die betaadrenerge Stimulation führt zu einem sehr raschen und ausgeprägten Absinken des Serumkaliums. Orciprenalin verursachte nach 30 Minuten einen durchschnittlichen Kaliumabfall von 17, 8%, Terbutalin von 14, 6%. Da eine vermehrte Kaliurie ausscheidet (36), ist die Ursache wahrscheinlich in einer Umverteilung des Kaliums vom extra- in den intrazellulären Raum zu sehen (23, 27). Außerdem konnte FERLINZ zeigen, daß der Kaliumabfall reversibel ist (23). Die Werte normalisieren sich wieder, wenn die betaadrenerge Stimulation beendet ist. Beide Betablocker stabilisierten die Kaliumwerte, so daß es zu keiner wesentlichen Umverteilung kam. Auch BRUNNER kam zu ähnlichen Ergebnissen (12). Möglicherweise ist in der membranstabilisierenden Wirkung der Betablocker (31), die Ursache für die Stabilisierung der Kaliumwerte zu sehen. HODLER berichtet, daß auch die durch kaliumarme Kost und Diuretika erzeugte Hypokaliämie durch Betablocker günstig beeinflußt werden kann (27). Auf Grund der eigenen Untersuchungen ist festzustellen, daß der stabilisierende Effekt von Propranolol signifinkant stärker ist als der des Metoprolol. Beide Substanzen konnten jedoch ein bedrohliches Absinken der Kaliumwerte verhindern.

Betaadrenerge Stimulation führt zu einem Anstieg der Serumglucose (23, 26, 37). Orciprenalin und Terbutalin zeigten in der vorliegenden Untersuchung keine qualitativen Unterschiede. Die Zunahme der Serumglucose ist durch Glykogenmobilisierung aus dem Muskel bedingt (23). Die damit verbundene Erhöhung des Kaliums im Serum kann dennoch nicht verhindern, daß es insgesamt zu einem deutlichen Kaliumabfall kommt, wie ich zuvor bereits erörtert habe. FELLER wies auf die Gefahr von Hypoglycämien bei der Anwendung von Betablockern hin (22). NASH konnte zeigen, daß Propranolol den durch betaadrenerge Stimulation bedingten Anstieg der Serumglucose verhindert (37). Auch die eigenen Ergebnisse zeigten dies. Metoprolol konnte allerdings weder die durch Orciprenalin noch die durch Terbutalin bedingte Erhöhung der Glucose signifikant verringern. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Untersuchungen von ABLAD et al., der auch für Metoprolol einen hypoglycämischen Effekt nachwies (2).

Sowohl Orciprenalin als auch Terbutalin führen zu einer Zunahme des freien Glycerins im Serum. UNBEHAUN, CONRADT, SCHLOTTER und SCHNEIDER kamen bei ihren Untersuchungen mit Terbutalin zu gleichen Ergebnissen (43).

Auf Grund der eigenen Untersuchungen scheint Orciprenalin stärker wirksam zu sein als Terbutalin. HAMMERL, KRÄNZL, PICHLER und STUDLAR konnten zeigen, daß diese betaadrenerge Wirkung durch Betablockade aufgehoben werden konnte (26). Die eigenen Untersuchungen mit Propranolol bestätigen dies. Bei Metoprolol war diese Wirkung jedoch lediglich bei der Stimulation durch Orciprenalin, nicht aber bei der durch Terbutalin nachweisbar.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

An 20 gesunden Probanden wurden unter randomisierten Bedingungen Versuche durchgeführt, die weitere Aufschlüsse über das Gefüge der Betarezeptoren des Menschen erbringen sollten. Zugleich wurde die Spezifität der Wirksamkeit verschiedener die Betarezeptoren stimulierender bzw. inhibierender Substanzen untersucht.

Zur Stimulation wurden Orciprenalin sowie das mehr beta-2-spezifische Terbutalin verwendet. Zur Betablockade wurde das gleichermaßen auf die Beta-1- und die Beta-2-Rezeptoren wirkende Propranolol sowie das bevorzugt auf die Beta-1-Rezeptoren wirkende Metoprolol benutzt. Neben den Änderungen des Blutdruckes und der Herzfrequenz fanden insbesondere Stoffwechselveränderungen Beachtung (FFS, Lactat, Pyruvat, Glukose, freies Glyzerin, Kalium und Natrium).

Die Stimulation aller genannten Größen mit Ausnahme von Natrium konnte sowohl mit Orciprenalin als auch mit Terbutalin erzielt werden, wenn auch quantitativ unterschiedlich stark. Bei vorheriger Gabe von Propranolol waren alle Reaktionen nicht mehr signifikant auslösbar.

Metoprolol zeigte insgesamt eine schwächere inhibitorische Wirkung. Nicht in jedem Falle war dies statistisch signifikant nachzuweisen. Dies wird z. T. durch die kleinen Fallzahlen bedingt. Eine Rolle mag allerdings auch spielen, daß es durchaus individuelle Verteilungen von Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren zu geben scheint. Prinzipiell konnten durch die Untersuchungen qualitative und quantitative Unterschiede festgestellt werden, die eine Aussage über die Intensität der Wirkungsweise beta-1 und beta-2-stimulierender bzw. inhibitierender Substanzen zulassen. In der therapeutischen Anwendung ist eine Prognose über Wirkungs- und Nebenwirkungsintensität nur schwer möglich, da auch bei einer statistisch nachgewiesenen Tendenz der Wirkungsweise im Individualfall mit sehr unterschiedlichen Reaktionen gerechnet werden muß. Von einer Beta-1 bzw. Beta-2-Selektivität kann weder bei den untersuchten stimulierenden noch bei den inhibitierenden Substanzen gesprochen werden.

VIII. TABELLEN

RR systolisch in mmHg

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
1	110,00	122,00	124,00
2	115,00	125,00	139,00
3	126,00	150,00	152,00
4	104,00	123,00	132,00
5	125,00	144,00	146,00
6	126,00	142,00	143,00
7	109,00	130,00	129,00
8	112,00	150,00	156,00
9	116,00	142,00	138,00
10	121,00	158,00	145,00
Mittelwert:	116,40	138,60	140,40
Streuung:	7,82	12,76	10,08
Mittelwertstreuung:	2,47	4,04	3,19
Var. -Koeffizient:	0,067	0,092	0,072

TABELLE 1 : ORCIPRENALIN UND PLACEBO

RR systolisch in mmHg

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
11	105,00	110,00	102,00
12	120,00	126,00	128,00
13	124,00	135,00	144,00
14	102,00	108,00	115,00
15	113,00	111,00	110,00
Mittelwert:	112,80	118,00	119,80
Streuung:	9,42	11,90	16,50
Mittelwertstreuung:	4,21	5,32	7,38
Var. -Koeffizient:	0,083	0,101	0,138

TABELLE 2 : ORCIPRENALIN UND PROPRANOLOL

RR systolisch in mmHg

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
16	125,00	110,00	118,00
17	130,00	114,00	133,00
18	142,00	124,00	140,00
19	130,00	122,00	124,00
20	108,00	115,00	118,00
Mittelwert:	127,00	117,00	126,60
Streuung:	12,33	5,83	9,69
Mittelwertstreuung:	5,51	2,61	4,33
Var. -Koeffizient:	0,097	0,050	0,077

TABELLE 3: ORCIPRENALIN UND METOPROLOL

RR systolisch in mmHg

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
21	122	145	161
22	136	128	131
23	105	110	110
24	91	101	103
25	110	142	140
26	102	108	114
27	123	141	150
28	120	116	113
29	112	130	120
30	142	126	133
Mittelwert:	116,30	124,70	128,40
Streuung:	15,53	15,46	18,62
Mittelwertstreuung:	4,91	4,89	5,89
Var. -Koeffizient:	0,134	0,124	0,145

TABELLE 4 : TERBUTALIN UND PLACEBO

RR systolisch in mmHg

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
31	115	112	120
32	125	116	120
33	93	99	109
34	89	78	100
35	126	122	118
Mittelwert:	109,60	105,40	113,40
Streuung:	17,57	17,49	8,76
Mittelwertstreuung:	7,86	7,82	3,92
Var. -Koeffizient:	0,160	0,166	0,077

TABELLE 5 : TERBUTALIN UND PROPRANOLOL

RR systolisch in mmHg

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
36	96	92	98
37	129	100	109
38	115	111	114
39	114	88	112
40	110	111	110
Mittelwert:	112,80	100,40	108,60
Streuung:	11,82	10,60	6,23
Mittelwertstreuung:	5,29	4,74	2,79
Var. -Koeffizient:	0,105	0,106	0,057

TABELLE 6: TERBUTALIN UND METOPROLOL

RR daistolisch in mmHg

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
1	55,00	44,00	60,00
2	76,00	69,00	72,00
3	69,00	75,00	71,00
4	50,00	47,00	54,00
5	61,00	44,00	76,00
6	48,00	10,00	29,00
7	71,00	48,00	58,00
8	64,00	44,00	54,00
9	78,00	76,00	78,00
10	62,00	50,00	64,00
Mittelwert:	63,60	50,70	61,60
Streuung:	10,30	19,37	14,42
Mittelwertstreuung:	3,26	6,13	4,56
Var. -Koeffizient:	0,163	0,382	0,234

TABELLE 7 : ORCIPRENALIN UND PLACEBO

RR diastolisch in mmHg

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
11	70,00	62,00	68,00
12	76,00	78,00	78,00
13	64,00	80,00	76,00
14	70,00	72,00	78,00
15	69,00	70,00	76,00
Mittelwert:	69,80	72,40	75,20
Streuung:	4,27	7,13	4,15
Mittelwertstreuung:	1,91	3,19	1,85
Var. -Koeffizient:	0,061	0,098	0,055

TABELLE 8 : ORCIPRENALIN UND PROPRANOLOL

RR diastolisch in mmHg

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
16	80,00	65,00	74,00
17	85,00	69,00	68,00
18	84,00	65,00	69,00
19	86,00	76,00	77,00
20	77,00	67,00	63,00
Mittelwert:	82,40	68,40	70,20
Streuung:	3,78	4,56	5,45
Mittelwertstreuung:	1,69	2,04	2,44
Var. -Koeffizient:	0,046	0,067	0,078

TABELLE 9 : ORCIPRENALIN UND METOPROLOL

RR diastolisch in mmHg

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
21	78	42	58
22	72	57	65
23	79	41	44
24	67	58	66
25	75	51	55
26	67	47	36
27	81	59	71
28	72	55	56
29	78	46	52
30	81	66	56
Mittelwert:	75,00	52,20	55,90
Streuung:	5,29	8,15	10,39
Mittelwertstreuung:	1,67	2,58	3,28
Var. -Koeffizient:	0,071	0,156	0,186

TABELLE 10 : TERBUTALIN UND PLACEBO

RR diastolisch in mmHg

Pat.-Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
31	74	77	84
32	80	78	82
33	60	72	74
34	69	62	70
35	76	83	76
Mittelwert:	71,80	74,40	77,20
Streuung:	7,69	7,96	5,76
Mittelwertstreuung:	3,44	3,56	2,58
Var.-Koeffizient:	0,107	0,107	0,075

TABELLE 11 : TERBUTALIN UND PROPRANOLOL

RR diastolisch in mmHg

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
36	63	58	56
37	79	68	68
38	69	49	52
39	72	44	70
40	73	70	62
Mittelwert:	71,20	57,80	61,60
Streuung:	5,85	11,41	7,67
Mittelwertstreuung:	2,62	5,10	3,43
Var. -Koeffizient:	0,082	0,197	0,124

TABELLE 12 : TERBUTALIN UND METOPROLOL

HERZFREQUENZ/min.

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
1	60	62	62
2	69	93	100
3	75	90	115
4	61	85	108
5	90	110	115
6	70	92	81
7	65	94	97
8	58	75	100
9	75	103	112
10	75	108	100
Mittelwert:	69,8	91,2	99,0
Streuung:	9,58	14,69	16,54
Mittelwertstreuung:	3,03	4,64	5,23
Var. -Koeffizinet:	0,137	0,161	0,167

TABELLE 13 : ORCIPRENALIN UND PLACEBO

HERZFREQUENZ/min.

Pat.-Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
11	60	52	53
12	68	64	68
13	60	58	84
14	70	62	62
15	62	75	80
Mittelwert:	68,00	62,20	69,40
Streuung:	9,06	8,50	12,76
Mittelwertstreuung:	4,05	3,80	5,71
Var.-Koeffizinet:	0,133	0,137	0,184

TABELLE 14 : ORCIPRENALIN UND PROPRANOLOL

HERZFREQUENZ/Min.

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
16	84	80	82
17	70	65	65
18	80	70	80
19	65	68	70
20	65	78	72
Mittelwert:	72,80	72,20	73,80
Streuung:	8,76	6,50	7,09
Mittelwertstreuung:	3,92	2,91	3,17
Var. -Koeffizient:	0,120	0,090	0,096

TABELLE 15 : ORCIPRENALIN UND METOPROLOL

HERZFREQUENZ/min.

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
21	66	90	110
22	65	72	80
23	67	94	108
24	75	78	81
25	65	98	98
26	62	72	75
27	71	102	100
28	70	85	98
29	76	104	108
30	85	98	90
Mittelwert:	70,20	89,30	94,80
Streuung:	6,88	12,00	12,70
Mittelwertstreuung:	2,17	3,79	4,02
Var. -Koeffizient:	0,098	0,134	0,134

TABELLE 16 : TERBUTALIN UND PLACEBO

HERZFREQUENZ/Min.

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
31	64	62	55
32	70	51	52
33	70	62	62
34	58	70	60
35	74	68	71
Mittelwert:	67,20	62,60	60,00
Streuung:	6,26	7,40	7,31
Mittelwertstreuung:	2,80	3,31	3,27
Var. -Koeffizient:	0,093	0,118	0,122

TABELLE 17 : TERBUTALIN UND PROPRANOLOL

HERZFREQUENZ/min.

Pat.-Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
36	60	60	66
37	68	70	80
38	75	70	68
39	80	75	72
40	65	70	68
Mittelwert:	69,60	69,00	70,80
Streuung:	7,96	5,48	5,50
Mittelwertstreuung:	3,59	2,45	2,50
Var.-Koeffizient:	0,114	0,079	0,079

TABELLE 18 : TERBUTALIN UND METOPROLOL

Freie Fettsäuren in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
1	6,78	10,71	8,63
2	12,11	21,03	20,34
3	8,96	33,30	25,21
4	7,57	23,40	25,45
5	6,45	16,97	19,79
6	10,24	14,22	14,78
7	12,66	26,76	20,02
8	4,27	9,45	12,60
9	11,34	28,81	18,09
10	14,48	30,85	29,38
Mittelwert:	9,49	21,55	19,43
Streuung:	3,22	8,48	6,30
Mittelwertstreuung:	1,02	2,68	1,99
Var. -Koeffizient:	0,340	0,393	0,324

TABELLE 19 : ORCIPRENALIN UND PLACEBO

Freie Fettsäuren in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
11	3,38	6,20	4,28
12	6,35	7,35	5,88
13	5,36	10,76	7,59
14	3,91	5,00	5,35
15	10,95	8,01	6,35
Mittelwert:	5,99	7,46	5,89
Streuung:	3,01	2,17	1,22
Mittelwertstreuung:	1,25	0,97	0,55
Var. -Koeffizient:	0,502	0,291	0,208

TABELLE 20 : ORCIPRENALIN UND PROPRANOLOL

Freie Fettsäuren in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
16	6,98	5,60	8,21
17	5,16	11,67	18,29
18	8,72	15,98	14,83
19	15,84	19,56	13,09
20	11,88	17,01	10,48
Mittelwert:	9,72	13,96	12,98
Streuung:	4,23	5,47	3,89
Mittelwertstreuung:	1,89	2,45	1,74
Var. -Koeffizient:	0,435	0,392	0,230

TABELLE 21: ORCIPRENALIN UND METOPROLOL

Freie Fettsäuren in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
21	7,63	25,75	17,92
22	10,01	10,30	14,23
23	8,38	21,92	17,59
24	8,32	15,94	19,47
25	3,34	12,35	11,24
26	6,12	6,12	6,27
27	14,03	18,22	25,01
28	9,01	11,79	14,29
29	12,01	24,02	22,43
30	5,88	8,16	13,30
Mittelwert:	8,47	15,46	16,08
Streuung:	3,08	6,82	5,54
Mittelwertstreuung:	0,97	2,16	1,75
Var. -Koeffizient:	0,364	0,441	0,344

TABELLE 22 : METOPROLOL UND PLACEBO

Freie Fettsäuren in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
31	4,50	3,43	3,57
32	10,48	8,32	7,15
33	10,24	12,27	11,53
34	7,75	9,00	7,61
35	10,59	12,92	10,97
Mittelwert:	8,71	9,19	8,17
Streuung:	2,63	3,79	3,23
Mittelwertstreuung:	1,18	1,69	1,44
Var. -Koeffizient:	0,302	0,412	0,395

TABELLE 23 : TERBUTALIN UND PROPRANOLOL

Freie Fettsäuren im mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
36	4,44	4,69	5,46
37	9,80	17,72	18,66
38	15,48	19,91	22,18
39	3,59	9,70	11,52
40	11,66	10,86	10,05
Mittelwert:	8,99	12,58	13,57
Streuung:	4,99	6,20	6,75
Mittelwertstreuung:	2,23	2,77	3,02
Var. -Koeffizient:	0,555	0,493	0,497

TABELLE 24 : TERBUTALIN UND METOPROLOL

Lactat in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
1	7,25	12,89	14,68
2	12,80	15,98	16,89
3	7,25	12,05	10,65
4	13,55	17,30	22,77
5	8,75	10,26	12,05
6	7,25	10,16	11,76
7	8,03	11,05	14,61
8	9,58	14,25	15,25
9	7,21	9,86	20,00
10	9,88	11,10	13,36
Mittelwert:	7,90	12,49	15,20
Streuung:	3,03	2,58	3,80
Mittelwertstreuung:	0,96	0,82	1,20
Var. -Koeffizient:	0,383	0,207	0,250

TABELLE 25 : ORCIPRENALIN UND PLACEBO

Lactat in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
11	10,35	12,05	11,40
12	10,63	12,42	11,67
13	10,73	13,80	12,14
14	13,15	16,25	18,08
15	7,40	7,30	8,40
Mittelwert:	10,45	12,36	12,43
Streuung:	2,04	3,28	3,53
Mittelwertstreuung:	0,91	1,46	1,58
Var. -Koeffizient:	0,196	0,265	0,286

TABELLE 26 : ORCIPRENALIN UND PROPRANOLOL

Lactat in mg/100 ml

Pat.-Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
16	15,34	9,60	9,98
17	6,40	8,38	9,88
18	8,08	9,32	20,89
19	5,83	10,26	13,36
20	10,41	11,96	14,70
Mittelwert:	9,21	9,90	13,76
Streuung:	3,86	1,33	4,51
Mittelwertstreuung:	1,73	0,60	2,02
Var.-Koeffizient:	0,420	0,135	0,327

TABELLE 27 : ORCIPRENALIN UND METOPROLOL

Lactat in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
21	7,43	11,67	14,68
22	12,23	14,97	20,45
23	6,39	14,52	19,45
24	6,85	8,86	9,57
25	6,57	12,51	19,81
26	6,40	9,22	11,29
27	5,94	9,13	11,87
28	11,32	13,97	18,44
29	10,50	10,87	11,60
30	8,49	10,87	14,06
Mittelwert:	8,21	11,66	15,12
Streuung:	2,31	2,28	4,08
Mittelwertstreuung:	0,73	0,72	1,29
Var. -Koeffizient:	0,281	0,195	0,279

TABELLE 28 : TERBUTALIN UND PLACEBO

Lactat in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
31	4,80	6,49	6,96
32	10,82	10,82	11,67
33	7,30	8,67	8,40
34	4,11	8,49	7,85
35	8,03	7,12	6,21
Mittelwert:	7,01	8,32	8,22
Streuung:	2,69	1,67	2,10
Mittelwertstreuung:	1,20	0,75	0,94

TABELLE 29 : TERBUTALIN UND PROPRANOLOL

Lactat in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
36	5,66	8,95	11,23
37	6,21	7,94	10,50
38	8,86	11,50	11,50
39	12,24	10,41	9,68
40	6,76	8,03	10,68
Mittelwert:	7,95	9,37	10,72
Streuung:	2,69	1,55	0,71
Mittelwertstreuung:	1,20	0,69	0,32
Var. -Koeffizient:	0,338	0,166	0,066

TABELLE 30 : TERBUTALIN UND METOPROLOL

Pyruvat in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
1	0,88	0,99	1,00
2	0,62	0,81	3,81
3	0,57	0,91	0,82
4	0,81	1,05	1,24
5	0,46	0,59	0,66
6	0,38	0,56	0,59
7	0,39	0,65	0,61
8	1,04	1,36	1,36
9	0,44	0,65	1,04
10	0,65	0,81	0,89
Mittelwert:	0,62	0,84	1,20
Streuung:	0,22	0,25	0,95
Mittelwertstreuung:	0,071	0,079	0,301

TABELLE 31 : ORCIPRENALIN UND PLACEBO

Pyruvat in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
11	0,91	0,95	0,77
12	0,86	1,09	0,65
13	0,90	0,85	0,99
14	0,86	1,11	1,25
15	0,54	0,58	0,69
Mittelwert:	0,81	0,92	0,87
Streuung:	0,15	0,22	0,25
Mittelwertstreuung:	0,07	0,09	0,11
Var. -Koeffizient:	0,190	0,236	0,287

TABELLE 32 : ORCIPRENALIN UND PROPRANOLOL

Pyruvat in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
16	0,48	0,59	0,56
17	0,70	0,81	0,98
18	0,70	0,81	0,98
19	0,52	0,78	0,75
20	0,45	0,76	0,67
Mittelwert:	0,57	0,75	0,79
Streuung:	0,12	0,09	0,19
Mittelwertstreuung:	0,05	0,04	0,08
Var. -Koeffizient:	0,213	0,123	0,238

TABELLE 33 : ORCIPRENALIN UND METOPROLOL

Pyruvat in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
21	0,57	0,62	0,77
22	0,49	0,61	0,64
23	0,20	0,34	0,52
24	0,51	0,65	0,69
25	0,64	0,85	1,16
26	0,54	0,78	1,21
27	0,63	0,66	0,65
28	0,32	0,53	0,57
29	0,65	0,73	1,28
30	0,54	0,78	1,21
Mittelwert:	0,51	0,66	0,87
Streuung:	0,14	0,15	0,31
Mittelwertstreuung:	0,05	0,05	1,00
Var. -Koeffizient :	0,285	0,224	0,351

TABELLE 34 : TERBUTALIN UND PLACEBO

Pyruvat in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
31	0,60	0,48	0,58
32	0,76	0,73	0,65
33	0,67	0,77	0,64
34	0,68	0,54	0,30
35	0,54	0,65	0,52
Mittelwert:	0,67	0,63	0,54
Streuung:	0,09	0,12	0,14
Mittelwertstreuung:	0,04	0,06	0,06
Var. -Koeffizient:	0,146	0,194	0,266

TABELLE 35 : TERBUTALIN UND PROPRANOLOL

Pyruvat in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
36	0,64	0,26	0,77
37	0,61	0,63	0,75
38	1,04	1,07	0,92
39	0,82	0,57	0,45
40	0,65	0,66	0,73
Mittelwert:	0,75	0,64	0,72
Streuung:	0,18	0,29	0,17
Mittelwertstreuung:	0,08	0,13	0,08
Var. -Koeffizient:	0,240	0,453	0,236

TABELLE 36: TERBUTALIN UND METOPROLOL

Kalium in mval/l

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
1	4,20	3,90	3,80
2	4,40	4,10	3,70
3	4,40	4,10	3,80
4	4,10	3,90	3,50
5	4,70	4,10	4,00
6	4,30	4,20	4,00
7	3,90	3,80	3,50
8	4,30	3,70	3,70
9	4,50	3,90	3,30
10	4,40	3,90	3,60
Mittelwert:	4,32	3,96	3,69
Streuung:	0,22	0,16	0,22
Mittelwertstreuung:	0,07	0,05	0,07
Var. -Koeffizient:	0,051	0,040	0,061

TABELLE 37 : ORCIPRENALIN UND PLACEBO

Kalium in mval/l

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
11	4,30	4,20	4,20
12	4,50	4,60	4,60
13	4,30	4,60	4,80
14	4,50	4,80	4,90
15	4,20	4,30	4,30
Mittelwert:	4,36	4,50	4,56
Streuung:	0,13	0,24	0,30
Mittelwertstreuung:	0,06	0,11	0,14
Var. -Koeffizient:	0,031	0,054	0,067

TABELLE 38 : ORCIPRENALIN UND PROPRANOLOL

Kalium in mval/l

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
16	4,20	4,00	4,00
17	4,10	4,10	4,10
18	4,40	4,30	4,00
19	4,50	4,00	4,20
20	4,20	4,30	4,00
Mittelwert:	4,28	4,14	4,06
Streuung:	0,16	0,15	0,09
Var. -Koeffizient:	0,038	0,037	0,022

TABELLE 39 : ORCIPRENALIN UND METOPROLOL

Kalium in mval/l

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
21	4,90	4,50	3,90
22	4,20	3,70	3,40
23	4,10	3,40	3,10
24	4,40	4,20	3,90
25	3,20	3,50	3,10
26	4,30	4,20	3,50
27	4,60	4,40	4,30
28	4,60	4,10	4,00
29	4,10	3,60	3,20
30	4,30	3,70	3,50
Mittelwert:	4,37	3,93	3,59
Streuung:	0,26	0,39	0,41
Mittelwertstreuung:	0,08	0,12	0,13
Var. -Koeffizient:	0,059	0,100	0,112

TABELLE 40: TERBUTALIN UND PLACEBO

Kalium in mval/l

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
31	4,60	4,50	4,60
32	4,30	4,40	4,30
33	4,10	3,90	4,00
34	4,30	4,10	4,20
35	4,20	4,30	4,40
Mittelwert:	4,30	4,24	4,30
Streuung:	0,19	0,24	0,22
Mittelwertstreuung:	0,08	0,11	0,10
Var. -Koeffizient:	0,044	0,057	0,052

TABELLE 41 : TERBUTALIN UND PROPRANOLOL

Kalium in mval/l

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
36	4,50	4,20	4,20
37	4,00	4,00	3,60
38	4,40	3,70	3,70
39	4,40	3,80	4,10
40	4,30	4,10	3,80
Mittelwert:	4,32	3,96	3,88
Streuung:	0,19	0,21	0,26
Mittelwertstreuung:	0,09	0,09	0,12
Var. -Koeffizient:	0,045	0,052	0,067

TABELLE 42: TERBUTALIN UND METOPROLOL

Natrium in mval/l

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
1	144,00	144,00	145,00
2	140,00	141,00	139,00
3	141,00	140,00	141,00
4	141,00	139,10	140,00
5	146,00	147,00	147,10
6	144,00	146,00	145,00
7	135,00	136,00	136,00
8	141,00	143,00	142,00
9	139,00	135,00	137,00
10	141,00	141,00	142,00
Mittelwert:	141,20	141,21	141,41
Streuung:	3,05	3,93	3,58
Mittelwertstreuung:	0,96	1,24	1,13
Var. -Koeffizient:	0,022	0,028	0,025

TABELLE 43: ORCIPRENALIN UND PLACEBO

Natrium in mval/l

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
11	141,00	140,00	141,00
12	141,00	142,00	141,00
13	141,00	143,00	141,00
14	141,00	140,00	139,00
15	139,00	138,00	138,00
Mittelwert:	140,60	140,60	140,00
Streuung:	0,89	1,95	1,41
Mittelwertstreuung:	0,40	0,87	0,63
Var. -Koeffizient:	0,006	0,014	0,010

TABELLE 44 : ORCIPRENALIN UND PROPRANOLOL

Natrium in mval/l

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
16	142	144	143
17	146	143	144
18	146	145	145
19	140	142	143
20	140	142	139
Mittelwert:	142,80	143,20	143,80
Streuung:	3,03	1,30	2,28
Mittelwertstreuung:	1,36	0,58	1,02
Var. -Koeffizient:	0,021	0,009	0,016

TABELLE 45 : ORCIPRENALIN UND METOPROLOL

Natrium in mval/l

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
21	142	144	144
22	139	142	141
23	137	138	137
24	139	140	141
25	143	143	142
26	144	144	144
27	144	143	141
28	143	143	143
29	139	139	138
30	142	143	143
Mittelwert:	141,20	141,90	141,60
Streuung:	2,49	2,13	2,41
Mittelwertstreuung:	0,79	0,67	0,76
Var. -Koeffizient:	0,018	0,015	0,017

TABELLE 46 : TERBUTALIN UND PLACEBO

Natrium in mval/l

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
31	142	140	140
32	138	135	137
33	138	138	138
34	138	138	138
35	142	143	145
Mittelwert:	139,60	138,80	139,60
Streuung:	2,19	2,95	3,21
Mittelwertstreuung:	0,98	1,32	1,44
Var. -Koeffizient:	0,016	0,021	0,023

TABELLE 47 : TERBUTALIN UND PROPRANOLOL

Natrium in mval/l

Pa t.-Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
36	141	143	148
37	141	143	141
38	144	143	141
39	139	139	139
40	142	141	142
Mittelwert:	141,40	141,80	142,20
Streuung:	1,82	1,79	3,42
Mittelwertstreuung:	0,81	0,80	1,53
Var.-Koeffizient:	0,013	0,013	0,024

TABELLE 48 : TERBUTALIN UND METOPROLOL

Glukose in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
1	100,22	101,11	113,19
2	83,81	107,14	100,22
3	77,76	94,18	95,94
4	95,90	114,91	120,10
5	80,35	88,13	89,86
6	98,50	104,54	107,14
7	92,45	97,63	112,32
8	95,04	105,41	102,82
9	96,77	121,82	131,33
10	97,63	108,86	119,23
Mittelwert:	91,84	104,37	109,13
Streuung:	8,13	9,82	12,63
Mittelwertstreuung:	2,57	3,11	3,99
Var. -Koeffizient:	0,088	0,094	0,116

TABELLE 49 : ORCIPRENALIN UND PLACEBO

Glukose in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
11	93,31	101,09	92,45
12	95,90	88,99	101,95
13	92,45	92,45	93,31
14	88,99	93,31	96,77
15	83,81	89,86	99,45
Mittelwert:	90,89	93,14	95,38
Streuung:	4,67	4,79	4,08
Mittelwertstreuung:	2,09	2,14	1,82
Var. -Koeffizient:	0,051	0,051	0,043

TABELLE 50 : ORCIPRENALIN UND PROPRANOLOL

Glukose in mg/100 ml

Pat.-Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
16	85,54	90,72	88,99
17	102,82	104,54	103,68
18	88,13	99,36	102,82
19	96,77	114,91	114,91
20	114,05	117,50	115,78
Mittelwert:	97,46	105,41	105,24
Streuung:	11,55	11,06	10,92
Mittelwertstreuung:	5,17	4,95	4,88
Var.-Koeffizient:	0,119	0,105	0,104

TABELLE 51 : ORCIPRENALIN UND METOPROLOL

Glukose in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
21	72,58	79,49	88,13
22	111,46	111,46	127,01
23	100,22	110,59	120,96
24	89,86	100,22	109,73
25	100,22	123,55	133,06
26	95,90	105,41	93,31
27	97,63	101,09	106,27
28	84,67	93,31	89,86
29	95,04	113,18	117,50
30	81, 22	80,35	85,54
Mittelwert:	92,88	101,87	107,14
Streuung:	11,13	14,22	17,29
Mittelwertstreuung:	3,52	4,50	5,47
Var. -Koeffizient:	0,120	0,140	0,161

TABELLE 52: TERBUTALIN UND PLACEBO

Glukose in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
31	93,31	98,50	79,49
32	101,19	107,14	111,46
33	89,86	91,58	88,13
34	108,00	120,96	114,91
35	95,90	96,77	89,86
Mittelwert:	97,65	102,99	96,77
Streuung:	7,11	11,50	15,54
Mittelwertstreuung:	3,18	5,14	6,95
Var. -Koeffizient:	0,073	0,112	0,161

TABELLE 53 : TERBUTALIN UND PROPRANOLOL

Glukose in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
36	107,14	93,31	106,27
37	80,35	87,26	88,99
38	84,67	92,45	96,77
39	82,08	96,77	103,68
40	86,40	97,63	101,88
Mittelwert:	88,13	95,48	99,52
Streuung:	10,88	4,12	6,84
Mittelwertstreuung:	4,87	1,84	3,06
Var. -Koeffizient:	0,123	0,044	0,069

TABELLE 54 : TERBUTALIN UND METOPROLOL

Freies Glycerin in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
1	0,68	0,82	3,88
2	0,43	0,98	0,98
3	0,88	2,61	1,61
4	1,02	2,07	1,86
5	1,52	1,98	2,10
6	0,88	0,96	1,05
7	0,40	1,82	0,98
8	0,88	1,24	1,38
9	0,86	2,05	1,47
10	1,49	2,20	2,01
Mittelwert:	0,90	1,67	1,73
Streuung:	0,38	0,62	0,86
Mittelwertstreuung:	0,12	0,19	0,27
Var. -Koeffizient:	0,415	0,371	0,496

TABELLE 55 : ORCIPRENALIN UND PLACEBO

Freies Glycerin in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
11	0,65	0,35	0,65
12	0,81	1,02	0,95
13	0,89	0,79	0,95
14	0,72	0,65	0,65
15	0,96	0,54	0,51
Mittelwert:	0,81	0,67	0,74
Streuung:	0,13	0,25	0,19
Mittelwertstreuung:	0,06	0,11	0,09
Var. -Koeffizient:	0,155	0,378	0,267

TABELLE 56 : ORCIPRENALIN UND PROPRANOLOL

Freies Glycerin in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
16	0,65	0,82	0,68
17	0,63	0,86	1,33
18	0,67	0,95	0,79
19	0,73	0,96	0,89
20	0,06	1,51	0,88
Mittelwert:	0,73	1,02	0,91
Streuung:	0,13	0,28	0,25
Mittelwertstreuung:	0,06	0,13	0,11
Var. -Koeffizient:	0,185	0,274	0,271

TABELLE 57 : ORCIPRENALIN UND METOPROLOL

Freies Glycerin in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
21	0,53	1,59	1,21
22	1,02	0,95	1,33
23	0,86	1,54	1,42
24	0,63	1,51	1,31
25	0,51	0,70	0,79
26	0,60	0,74	0,60
27	1,16	1,16	1,65
28	0,63	1,38	1,24
29	1,07	1,66	1,26
30	0,68	1,09	1,31
Mittelwert:	0,77	1,23	1,21
Streuung:	0,24	0,36	0,30
Mittelwertstreuung:	0,08	0,11	0,10
Var. -Koeffizient:	0,311	0,288	0,250

TABELLE 58 : TERBUTALIN UND PLACEBO

Freies Glycerin in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
31	0,65	0,65	0,68
32	0,84	0,68	0,54
33	0,95	0,98	0,67
34	0,63	0,75	0,40
35	0,49	0,75	0,32
Mittelwert:	0,71	0,76	0,52
Streuung:	0,18	0,13	0,16
Mittelwertstreuung:	0,08	0,06	0,07
Var. -Koeffizient:	0,256	0,170	0,307

TABELLE 59 : TERBUTALIN UND PROPRANOLOL

Freies Glycerin in mg/100 ml

Pat. -Nr.	0 Min.	15 Min.	30 Min.
36	0,54	0,89	0,65
37	0,63	1,64	1,31
38	1,61	2,08	2,15
39	0,82	1,26	1,21
40	0,75	0,77	0,72
Mittelwert:	0,87	1,33	1,21
Streuung:	0,43	0,54	0,60
Mittelwertstreuung:	0,19	0,24	0,27
Var. -Koeffizient:	0,491	0,407	0,498

TABELLE 60: TERBUTALIN UND METOPROLOL

Herrn Professor Dr. med. W. Gross danke ich besonders für die Überlassung des Themas und die vielseitigen Anregungen.

Herr Professor Dr. med. H. Franke hat mir dankenswerterweise einen Arbeitsplatz an seiner Klinik zur Verfügung gestellt und das Korreferat übernommen.

Mit seinen Ratschlägen war mir Herr Dr. med. W. Chowanetz ein wertvoller Gesprächspartner.

Fräulein S. Cirulis verdanke ich die sorgfältige Einarbeitung in die Labormethodik.

Frau Dr. Haubitz vom Rechenzentrum der Universität Würzburg hat mich in statistischen Fragen beraten.

Nicht zuletzt sei all denen gedankt, die sich zu den Versuchen zur Verfügung gestellt haben.

IX. Literaturverzeichnis

1. Ablad, B. et al.
   A survey of the pharmacological properties of metoprolol in animals and man.
   Act. Pharmacol. et Toxicol. 36 Suppl. 5, 7-23 (1975)

2. Ablad, B.
   Börjesson, I.
   Carlsson, E.
   Johnsson, G.
   Effects of metoprolol and propranolol on some metabolic responses to catecholamines in the anaesthetized dog.
   Act. Pharmacol. et Toxicol. 36 Suppl. 5, 85-95 (1975)

3. Ablad, B.
   Brogard, E.
   Carlsson, E.
   Ek, L.
   Beta-adrenergic receptor blocking properties of three allyl-substituted phenoxypropanolamines.
   Europ. J. Pharmacol. 13, 59-64(1970)

4. Ablad, B.
   Carlsson, E.
   Ek, L.
   Pharmacological studies of two new cardioselective adrenergic beta-receptor antagonists.
   Lif. Sci. 12, part I, 107-119 (1973)

5. Ahlquist, R. P.
   A study of the adrenotropic receptors.
   Amer. J. Physiol. 153, 586 (1948)

6. Bengtsson, C.
   Comparison between metoprolol and propranolol as antihypertensive agents.
   Act. Med. Scan. 199, 71 (1976)

7. Bengtsson, C.
   The effect of metoprolol - a new selective adrenergic beta-1-receptor blocking agent - in mild hypertension.
   Act. Med. Scan. 199, 65-70 (1976)

8. Bergmeyer, H.U.
   Methoden der enzymatischen Analyse.
   Bd. II, Verlag Chemie Weinheim (1974)

9. Borg, K.O.
   Carlsson, E.
   Ek, L.
   Johansson, R.
   Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of metoprolol in the cat and the dog.
   Act. Pharmacol. et Toxicol. 36, Suppl. V, 24-30 (1975)

10. Brogden, R.N.
Heel, R.C.
Speight, T.M.
Avery, G.S.
Metoprolol: Review of its pharamacological properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris.
Drugs 14, 321-348 (1977)

11. Brunner, H.
Der Blutdrucksenkende Effekt der Betablocker in W. Schweizer: Die Betablocker - Gegenwart und Zukunft.
Verlag Hans Huber, Bern (1976)

12. Brunner, H. et al.
Essential hypertension: renin and aldosteron, heart attack and stroke.
New Engl. J. Med. 286, 441 (1978)

13. Carlsson, E.
Differentiated blockade of the chronotropic effects of various adrenergic stimuli in the cat heart.
Act. Pharmacol. et Toxicol. 31, Suppl. I, 63 (1972)

14. Chowanetz, W.
Müller, K.
Gross, W.
Der Einfluss von Propranolol und Metoprolol auf betaadrenerge Stoffwechselreaktionen.
Mes. Klin. 36, 1286-1290 (1979)

15. Czok, R.
Lamprecht, W.
in H.U. Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse, 3. Aufl. Bd. II.
Verlag Chemie, Weinheim 1491 (1974)

16. Dale, H.H.
On some Physiological actions of ergot.
J. Physiol. (London) 34, 163-206 (1906)

17. Dunlop, D.
Shanks, R.G.
Selective blockade of adrenoceptive beta-receptors in the heart.
Brit. J. Pharmacol. 32, 201-218 (1968)

18. Eggstein, M.
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. II. Mitteilung.
Klin. Wschr. 44, 267-273 (1966)

19. Eggstein, M.
Kreutz, F.H.
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. I. Mitteilung.
Klin. Wschr. 44, 262-267 (1966)

20. Engelhardt, A.W.
Hoefken, W.
Wick, H.
Zur Pharmakologie des Sympathomimeticums 1-(3,5-dihydroxyphenyl)-1-hydroxy-2-isoproplaminoäthan.
Arzneimittel-Forsch. 11, 521 (1961)

21. Feller, D.R.
Finger, K.F.
Lipolytic activity of structurally related agonists in rat epididymal fat tissue in vitro.
Bioch. Pharmacol. 19, 705-713 (1970)

22. Feller, J.M.
Danger of hypoglyaemia with use of propranolol.
The Med. J. Australia 60.2, 92 (1973)

23. Ferlinz, R.
Stadeler, H.J.
Schnitzler, H.
Rick, U.
Der Einfluss von Th 1165a (Berotec) auf Kalium und Blutzucker.
Int. J.Clin. Pharmacol., Beiheft 4 59 (1972)

24. Fitzgerald, J.D.
Propranolol-induced depression.
Brit. Med. J. 2, 372 (1967)

25. Gross, F.
Klinische Pharmacologie der Beta-adrenorezeptoren-Blocker.
Internist (Berlin) 19, 547 (1978)

25. Gutmann, J.
Wahlefeld, A.W.
in H.U. Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse, 3.Aufl. Bd. II, Verlag Chemie, Weinheim, 1510 (1974)

26. Hammerl, H.
Kränzl, Chr.
Pichler, O.
Studlar, M.
Stoffwechseluntersuchungen als Hinweis auf den Wirkungsmechanismus eines Beta-Sympathikomimetikums.
Wiener Med. Wschr. 17, 327-329 (1969)

27. Hodler, J.
Metabolische Wirkung der Betablocker, in W. Schweizer: Die Betablocker - Gegenwart und Zukunft. Verlag Hans Huber Bern (1976)

28. Johnson, G. et al.
Effects of intravenous propranolol and the interaction with isoprenalin on pulmonary function, heart rate and blood pressure in asthmatics.
Europ. J.Clin. Pharmacol. 8, 175 (1975)

29. Kather, H.
Würstlin, St.
Simon, B.
Die Wirkung verschiedener therapeutisch eingesetzter Beta-Blocker auf das menschliche Fettgewebes-Adenylat-Cyclase-System.
Med. Welt Bd. 29, Heft 11 (1978)

30. Keller, M F.
Nebenwirkungen, Kontraindikationen und antagonistische Maßnahmen bei der Anwendung von Beta-Receptoren-Blockern (BRB).

Schweiz. Rundsch. Med. (Praxis)
62, Nr. 32, 987-991 (1973)

31. Kewitz, H.
Indikationen für Beta-Rezeptoren-Blocker und Risiken bei ihrer Anwendung.
Vortrag auf dem 27. Deutschen Kongress für ärztliche Fortbildung in Berlin am 18.5.1978.

32. Kröning, B.
Zschiedrich, H.
Riechmann, K.
Beeinflussung des Alltagsblutdruckprofils Hochdruckkranker durch Metoprolol.
Therapiewoche 26, 46 (1976)

33. Lands, A. M.
Luduena, F. P.
Buzzo, H. J.
Differentiation of receptors responsive to isoproterenol.
Life Sci. 6, 2241-2249 (1967)

34. Lydtin, H.
Beta-Receptorenblocker.
Erg. d. inn. Med. 30, 96-158 (1970)

35. Lydtin, H.
Lohmüller, G.
Beta-Receptorenblocker
Aesopus Verlag GmbH, Lugano, München (1977)

36. Man. N. K.
Keller, P.
Hallauer, W.
Schirmeister, J.
Die Hypokaliämie und Kaliurie nach intravenöser Gabe eines Sympathikomimetikums bei Menschen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 73, 1045 (1967)

37. Nash, L. B.
Smith, R. D.
Blood sugar responses to epinephrine in the dog in the presence of dual adrenergic blockade.
Europ. J. Pharmacol. 17, 34-38 (1972)

38. Östholm, I.
Introduction
in Act. Pharmacol. et Toxicol. 36, Suppl. V, 5-6 (1975)

39. Prichard, B. N. C.
Hypotensive action of pronethalol.
Brit. Med. J. I., 1227 (1964)

40. Schmidt, F. H.
Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander.
Klin. Wchnschr. 39, 1244-1247 (1961)

41. Schmidt, F.H. Zur Methode der enzymatischen Neutralfett-Bestimmung in biologischem Material. Z. klin. Chem. 6, 156-159 (1968)

42. Schröder, G.
Werkö, C. Nethalide, a beta-adrenergic blocking agent.
Clinic. Pharmacol. Ther. 5, 159 (1964)

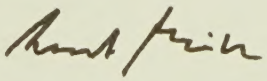
43. Unbehaun, V.
Conradt, V.
Schlotter, C. M.
Schneider, V. Stoffwechselveränderungen während Infusion von Th 1165a.
Z. Geburtsh. Perinat. 178, 118-127 (1974)

44. Waal, H.J. Propranolol-induced depression.
Brit. Med. J. 2, 50 (1967)

Lebenslauf

Am 3. August 1947 wurde ich, Kurt Ernst Müller, als Sohn des Kurt Müller und seiner Ehefrau Helene, geb. Jascht, in Lauterbach/Hessen geboren. Dort besuchte ich die Volksschule von 1954 bis 1956. Die darauf folgenden beiden Volksschuljahre verbrachte ich in Dormagen/NRW. Anschließend war ich zunächst vier Jahre Schüler des Gymnasiums der Mönche vom Heiligen Geist in Knechtsteden. Während der letzten Gymnasialjahre besuchte ich das Quirinus Gymnasium in Neuss, wo ich am 7. November 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester des gleichen Jahres begann ich das Studium der Naturwissenschaften an der Universität Köln. Im Sommersemester 1967 schrieb ich mich an der Universität Würzburg im Fach Humanmedizin ein. Im April 1968 legte ich die naturwissenschaftliche und im Juli 1970 die ärztliche Vorprüfung ab. Das Studium schloß ich im Dezember 1973 mit dem Medizinischen Staatsexamen ab. Nach der Medizinalpraktikantenzeit an der Schloßbergklinik in Oberstaufen und am Kreiskrankenhaus in Leutkirch erhielt ich im Januar 1975 die Approbation als Arzt. Daraufhin arbeitete ich zwei Jahre als Assistent auf der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses in Isny/Allgäu. Im Januar 1977 begann ich die fachärztliche Ausbildung auf der Dermatologischen Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses in Kempten. Ab Februar 1979 setzte ich die Ausbildung an der Universitätsklinik Ulm fort. Die Niederlassung als Hautarzt ist vorgesehen.



Druck: Böhler-Verlag 87 Würzburg, Seilerstr. 10-10a